Aus der Medizinischen Klinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. W. Oelkers

VERGLEICH VON POLLEN-TESTLÖSUNGEN VERSCHIEDENER PROVENIENZ IN IHRER KLINISCHEN AUSSAGEFÄHIGKEIT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Seppelt, Bernd
Berlin
1985

Aus der Medizinischen Klinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. W. Oelkers

VERGLEICH VON POLLEN-TESTLÖSUNGEN VERSCHIEDENER PROVENIENZ IN IHRER KLINISCHEN AUSSAGEFÄHIGKEIT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Seppelt, Bernd
Berlin

Referent: Herr Prof. Dr. H. Michel

Korreferent: Herr Prof. Dr. G. Stüttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 08. Juli 1985

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0.0	PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	5
1.1.0	Antigene	5
1.2.0	Antikörper	9
1.3.0	Antigen-Antikörperreaktion (AAR)	15
1.4.0	Mediatorenstoffreisetzung bei der AAR vom Soforttyp	17
1.5.0	Durch die AAR bedingten Funktionsstörungen nach Hansen	18
1.6.0	Allergische Reaktionstypen nach Gell und Coombs	23
2.0.0	POLLINOSE	28
2.1.0	Biologische und morphologische Aspekte der Pollen	28
2.2.0	Klinik der Pollinose	34
3.0.0	FRAGESTELLUNG	42
4.0.0	MATERIAL UND METHODIK	43
4.1.0	Allergenextrakte	43
4.2.0	Prick-Test	45
4.3.0	Probanden	46
4.4.0	Biuretreaktion	49
5.0.0	ERGEBNISSE	50
5.1.0	Prick-Test	50
5.2.0	Biuretreaktion	55

		Seite
6.0.0	STATISTISCHE AUSWERTUNG	56
6.1.0	Statistische Verfahren	56
6.1.1	Friedman-Test	56
6.1.2	Multiple Vergleiche abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox	57
6.1.3	Der Zweistichprobentest von Wilcoxon	58
6.2.0	Durchführung des Friedman-Tests	59
6.3.0	Durchführung des multiplen Vergleichs nach Wilcoxon und Wilcox	68
6.4.0	Durchführung des Zweistichprobentests von Wilcoxon	72
6.5.0	Vergleichende graphische Darstellung der Ergebnisse des Prick-Tests	73
7.0.0	DISKUSSION	84
8.0.0	ZUSAMMENFASSUNG	89
9.0.0	LITERATURVERZEICHNIS	90
	DANKSAGUNG	
	LEBENSLAUF	

1.0.0 PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

1.1.0 Antigene

Antigene sind Stoffe, die in einem Organismus die Bildung spezifischer Antikörper hervorrufen (46). Zwischen Immunogene und Antigene wird unterschieden: Immunogene müssen die Bildung von Antikörpern auslösen können, Antigene müssen die Fähigkeit besitzen, nachweisbar mit Antikörpern zu reagieren (35).
Antigene lösen die Bildung von Antikörpern aus und reagieren dann mit diesen Antikörpern (41).

Landsteiner führte die Bezeichnung Antigendeterminante ein. Sie ist eine räumlich begrenzte chemische Struktur an der Oberfläche großmolekularer Antigene, welche sterisch an die Antigenbindungsstelle des Immunglobulins paßt und dadurch die Spezifität bedingt (46). Diese kleinmolekularen chemischen Stoffe, wie z.B. Pekrylsäure, sind covalent an Trägerproteine (Proteinconjugate) gebunden. Teile von Polypeptidketten, in denen aromatische Aminosäuren vorhanden sind, bilden wahrscheinlich bei Proteinen die determinanten Gruppen.
Die Bindungsstelle eines Antikörpers am Antigen umfaßt ca. 5 - 10 Aminosäuren.
Am Insulin, ein relativ kleines Molekül, konnte nachgewiesen werden, daß unterschiedlich Antigendeterminante vorhanden sind. Selbst an Bruchstücken der beiden Polypeptidketten des Insulins zeigten sich noch Insertionsstellen für spezifische Antikörper, die sich aber von den Antigendeterminanten der ungeöffneten durch Disulfidgruppen verbundenen Polypeptidketten unterscheiden (41).
Antikörperbildung wird aber nicht nur durch eine dem Organismus nicht vertraute Konfiguration eines Teils der Molekülоberfläche eingeleitet. Um immunogen zu

wirken, muß die Substanz ein genügend hohes Molekulargewicht aufweisen (im allgemeinen nicht unter 10.000). Weiterhin ist für die Stimulierung der Antikörperbildung die Resorptionsfähigkeit und die Verweildauer im Organismus maßgebend (46).

Die ersten sorgfältigen Untersuchungen über das Schicksal von gefärbten Proteinen stammen von Sabin. Wiederholte Dosen von an Aluminium präzipitierten Eialbumin, das an Farbstoff (R-Salz des Azobenzidins) gekoppelt war, lagerten sich nach Injektion beim Kaninchen prinzipiell im Zellsystem der Phagozyten ab. Aschoff definierte und bezeichnete es als retikuloendotheliales System. Ranvier nannte solche Zellen Klasmatozyten (Abstoßer von Zytoplasma). Es wurde vermutet, daß die Zellen des RES auch den Antikörper bilden und der Antikörper im Verlauf eines Abstoßungsvorgangs freigesetzt würde (35).
Nach Ergebnissen neuerer Untersuchungen mittels Isotopen werden die Zellen des RES bzw. RHS nicht mehr als Antikörperbildner angesehen. Der Vorgang der Aufnahme, der Aufbewahrung und des Abbaus des Immunogens durch Makrophagen bleibt von zentraler Bedeutung für die Immunantwort. Nach einiger Zeit sind die Antigene vorwiegend in den Mitochondrien von lymphozytären Zellen und Plasmazellen nachweisbar. Monate bis Jahre persistiert ein kleiner Teil im Organismus (46).

Die Einteilung der Antigene erfolgt entweder nach der Herkunft (Autoantigene, Isoantigene, Heteroantigene) oder zweckmäßiger nach der chemischen Natur.
So wird zwischen Protein- bzw. Polypeptidantigenen, Polysacchariden, synthetischen Polypeptiden, Nucleinsäuren und chemisch veränderten Antigenen unterschieden.

Niedermolekulare Substanzen, wie z.B. D-DNP- (Lys) oder Arsanilsäure-azo-D oder L-Tyrosin, können ebenfalls in Verbindung mit Freunds Adjuvans Antikörperbildung hervorrufen. Die Antigenität von Proteinen wurde leicht nachgewiesen, indem sie in eine andere Tierart injiziert wurden als in diejenige, von der sie stammten. Protein-Antigene wie Viren, Bakterien, Pflanzenproteine bewirkten ebenfalls leicht Antikörperbildung.

Die Fremdartigkeit als Voraussetzung zur Immunogenität wurde allgemein angenommen. Man fand jedoch, daß autologe Gewebsextrakte, z.B. aus dem Gehirn, der Niere, dem Hoden und dem Glaskörper des Auges, wiederum injiziert, immunogen wirkten.

Komplex doch relativ einfach gebaute Antigene sind die Polysaccharide. Obwohl sie nur in bestimmten Spezies immunogen sind, wurden viele Aspekte der Feinstruktur von antigenen Determinanten und der Bindungsbereiche am Antikörper anhand von Polysacchariden erforscht.
Für die immunchemischen Untersuchungen sind menschliche Antikörper gegen Polysaccharide von großem Wert. Die Polyglucose Dextran und die Polyfructose Levan sind die einfachsten Polysaccharid-Antigene.
Jeder der über 80 Pneumokokkentypen synthetisiert, genetisch kontrolliert, ein bestimmtes Kapselpolysaccharid, welches zur Immunosierung von Menschen verwandt wird. In einer großen Zahl von Mikroorganismen wurden komplexe Lipopolysaccharid-Antigene festgestellt. Glykoproteine und Glykopeptide können ihre serologische Spezifität durch ihren Kohlehydratanteil erhalten, wie z.B. die Glykopeptid-Antigene der löslichen Blutgruppen Substanzen A und B.

An synthetischen Polypeptiden lassen sich die Wechselwirkungen zwischen Antigen und Antikörper, da innerhalb gewisser Grenzen nach Wunsch modifizierbar, erforschen.

So wurde anhand von synthetischen Polypeptiden gezeigt, daß die wesentlichen immunogenen Bereiche den antikörperbildenden Zellen (Mechanismen) direkt zur Verfügung stehen müssen.
Der Beweis der Immunogenität für Nucleinsäuren gelang erst, als in die Lysate von T 4- Bakteriophagen injiziert worden waren. Beim L.E. fand man Reaktionen von Antikörpern mit einsträngigen, thermisch denaturierten DNS. Auch mit bakteriellen DNS reagierten Antikörper positiv sowie einige Seren mit doppelsträngigen DNS. Einsträngige denaturierte DNS bilden mit methyliertem Rinderserumalbumin einen Komplex, der mit Adjuvans injiziert Antikörper bildet (41). Chemisch werden Antigene verändert, indem Determinante wie aromatische Ringe, Zucker, Steroide Peptide, Purine, Pyrimidine, Arzneimittel wie Penicillin u.a. eingeführt werden. Diese als Hapten eingeführten niedermolekularen Verbindungen sind selbst nicht antigen, erst nach Kopplung an ein Trägerprotein. Vollantigene sind Moleküle mit einem Molekulargewicht von mindestens 5.000 (23). Die Antigenität wächst mit dem Molekulargewicht. Antigene mit einem Molekulargewicht von 40.000 verfügen z.B. über eine starke Antigenität (76).

1.2.0 Antikörper

IgA, IgD, IgE, IgG und jede Untereinheit von IgM bestehen aus den gleichen Strukturelementen unterschiedlicher Spezifität. Über Disulfid- und Wasserstoffbrücken sind 2 leichte (D-Ketten) und 2 schwere (H-Ketten) Polypeptidketten miteinander verbunden. Entsprechend ihrer Spezifität werden die Leichtketten mit einem Molekulargewicht von etwa 22.000 in einem x- und einem y-Typ eingeteilt. Mit $\gamma\alpha\mu\delta\epsilon$ werden entsprechend ihrer Antigendifferenz die mit einem Molekulargewicht von etwa 55.000 Schwerketten bezeichnet. So ergeben sich für jede Immunglobulinklasse mehrere Varianten. Die Trennung der leichten Ketten von den schweren Ketten gelingt nach Spaltung der Disulfidbrücken und Dissoziation der Wasserstoffverbindungen aufgrund ihrer unterschiedlichen Größen. Die Spaltung mittels Papain teilt das IgE-Antikörpermolekül, das vor allem untersucht wurde, in 3 Stücke: in 2 fragmentantigenbinding (Fab), die identisch sind und jeweils eine univalente Antigenbindungsstelle besitzen, und in 1 fragment crystalline (Fc) ohne Antigenbindungsstelle.
Die antigenspezifischen Haftstellen der Fab-Stücke setzen sich aus H- und L-Ketten zusammen. Trennt man die Fc-Stücke durch Kristallisation ab, so bleiben lediglich besser verträgliche und zur Antigenbindung erforderliche Fab-Stücke (Fermo-Seren) zurück. Die unterschiedliche biologische Aktivität der Fab- und Fc-Stücke spielt eine wichtige Rolle. So sind nur die Fab-Fragmente zur Antigenbindung in der Lage, die Fc-Stücke sind dagegen zur Fixation der Reagine an epithelialen Zellen und Muskelzellen, Komplementbindung, Vermittlung der Placentapassage und Beeinflussung von Synthese und Abbau der Antikörper befähigt (46).

Bei Spaltung durch Pepsin wird das Molekül in ein großes bivalentes Fab-Stück und ein ungefähr dem Fc-Stück entsprechendes Fragment, das jedoch wiederum in kleine Peptide geteilt wird, zerlegt.

Die Halbwertzeit der IgG beträgt etwa 20 Tage. Die Umsatzrate steigt oberhalb eines relativ niedrigen Blutspiegels mit der Konzentration des IgG selbst an, so daß bei einer merklichen Erhöhung aller IgG-Moleküle die Halbwertzeit wesentlich kürzer wird. Die Unterklassen des IgG sind in ihrer biologischen Bedeutung noch nicht ausreichend bekannt (35). Mit einem Gehalt zwischen 900 und 1.500 mg/100 ml im Serum repräsentiert das IgG den Hauptteil der y-Globuline. Das Molekulargewicht beträgt etwa 160.000 und die Sedimentationskonstante liegt zwischen 6 und 7. IgG ist für die Komplementfixation verantwortlich.

IgA ist das Hauptimmunglobulin in Sekreten wie Kolostrum, Parotisspeichel, Tränen, Nasenschleim und Tracheobronchialsekret. Humanes IgA besitzt eine Halbwertzeit von 5 und 6 Tagen. Die absolute Synthesegeschwindigkeit ist halb so groß wie die der IgA, die Serumkonzentration liegt bei 25 % des IgG. IgA können kein Komplement aktivieren (35). Aufgrund der Polymerisationsneigung werden bei einem etwa dem IgG entsprechenden Molekulargewicht Sedimentationskonstante zwischen 7 und 18 S gemessen (46).

IgM-Antikörper werden in der Frühphase der Immunantwort gebildet und treten bei löslichen Antigenen nur vorübergehend im Serum auf. Bei partikulären Antigenen lassen sich IgM-Antikörper auch über längere Zeit nachweisen. Die Halbwertzeit beträgt 5 - 6 Tage. Die Plazenta kann nicht von ihnen passiert werden, und in Sekreten kommt es nur in unerheblichen Mengen vor.

Normalerweise können die Makroglobuline mit einem Molekulargewicht von mehr als 930.000 und einer Sedimentationskonstante von 19 S die Kapillarwände nicht durchdringen. Ihre Konzentration in Normalseren beträgt 40 - 120 mg/100 ml. Trotz des großen Molekulargewichts besitzen diese IgM-Makroglobuline eine den anderen Immunglobulinen ähnliche Grundstruktur. Jedes Molekül enthält jedoch 10 H- und 10 L-Ketten statt 2 H- und 2 L-Ketten. Zusätzlich zu den S-S Bindungen sind noch Disulfidgruppen vorhanden. Diese verbinden die Fc-Anteile. Es entsteht ein flaches zylindriches Areal mit 5 radial herausragenden 'Armen'. Bei Zerfall durch Reduktion werden die S-S Bindungen gespalten und es entstehen 2 H- und 2 L-Ketten, gelegentlich auch nur H- und L-Ketten.

IgD besitzt die kürzeste Halbwertzeit von ca. 3 Tagen aller Immunglobuline. Es kommt hauptsächlich intravaskulär und im Plasma von Normalpersonen in schwankender Menge vor. Die Existenz dieser Immunglobulinklasse wurde bei der Untersuchung sehr seltener Myelomformen sichergestellt.

IgE sind hitzelabile, hautsensibilisierende, für die anaphylaktische Überempfindlichkeit vom Soforttyp verantwortliche Antikörper, die unter dem Begriff Reagine zusammengefaßt werden. IgE besitzen eine Disulfid-Brücke zwischen einer schweren und einer leichten Kette und zwei Brücken zwischen zwei schweren Ketten. Das Molekulargewicht beträgt 190.000 Dalton, die Sedimentationskonstante 8 S. Die Konzentration im menschlichen Serum ist sehr gering, ca. 10 µg/100 ml Serum. IgE haben die kürzeste Halbwertzeit, die höchste Abbaurate und die niedrigste Syntheserate von allen Immunglobulinen. Von Jäger und Wanz konnte gezeigt werden, daß IgE Komplement bindet (36).

Die Synthese von Antikörpern muß zum Nachweis der Antikörper-Bildung gefordert werden. Der Einbau von radioaktiv markierten Antikörpern in die Polypeptidketten dient dabei der Untersuchung. Eine weitere Möglichkeit ergibt sich durch schaferythrozytenhämolysierende Antikörper, die in das umgebende Medium abgegeben werden und einzelne Zellen sichtbar machen, die Plaque-Technik von Jerne. Während der Phase der Antikörperbildung zeigte sich eine stürmische Vermehrung der plaquebildenden Zellen in den lymphatischen Organen. Daß hierbei nicht nur schon vorgebildete Antikörper abgegeben werden, ließ sich durch Verfahren mit Stoffwechselinhibitoren nachweisen. Eine weitere Methode zum Nachweis, daß bestimmte Zellen zur Antikörperbildung fähig sind, besteht darin, diese Zellen auf immunologisch unreife oder durch Röntgenbestrahlung zur Antikörperbildung unfähige Tiere zu übertragen (41).

Lange ist schon bekannt, daß die Produktionsstätten der Antikörper Milz, Knochenmark, Lunge und Lymphknoten sind. Kommen sie aber in kleinen Ansammlungen antikörperbildender Zellen mit Antigenen in Kontakt, so können an unterschiedlichen Orten des Körpers beträchtliche Mengen von Antikörpern erzeugt werden, so z.B. in Granolomen oder in intraperitonealen Anreicherungen fettreicher Zellen. Hierbei spielt die Art und Weise der Applikation eine erhebliche Rolle. So spielt sich die Antikörperbildung nach i.v. Injektionen von Antigenen überwiegend in Milz, Lungen und Knochenmark und nach subcutaner oder intraperitonealer Injektion in lokalen Granolomen und regionalen Lymphknoten ab. Selbst Zellen im Verdauungstrakt und Zentralnervensystem besitzen die Fähigkeit zur Antikörperbildung. Hierbei sind es aber nicht die Nerven-

zellen, die Antikörper synthetisieren, sondern lymphoide Zellen im ZNS. Auch werden geringe Mengen von Antikörpern nicht in Organen, wie z.B. der Leber von diesen Organzellen, selbst produziert; dies ist auf die Anwesenheit einer geringen Zahl von Granulomzellen zurückzuführen. Unterschiedliche Produktionsstätten zeigen sich zwischen der Frühphase und der Sekundärantwort in schon immunisierten Tieren. So ist nach Erstinjektion des Antigens eine Veränderung in dem die Zentralarterien umgebenden lymphatischen Gewebe der Milz und in den primären Lymphfollikeln zu finden. Hierbei bilden sich große lymphatische Zellen, die zu Plasmazellen reifen und in die äußeren Bezirke der weißen Pulpa und in die rote Pulpa wandern. Bei der Sekundärantwort ist die Antikörperbildung überwiegend auf die rote Milzpulpa und die Keimzentren der Lymphknoten konzentriert (41).
Die Synthese der Immunglobuline geschieht in B-Lymphozyten bzw. in Plasmazellen und unterscheidet sich von der Biosynthese anderer Proteine, wie z.B. Hämoglobin, nur unwesentlich. Sowohl die leichten als auch die schweren Ketten der IgG werden an Polyribosomen synthetisiert. Diese Polyribosomen werden durch die "messenger-RNS" zusammengehalten. In einem intrazellulären Pool werden die leichten Ketten gespeichert; sie spielen bei der Freisetzung der schweren Ketten vom Syntheseort eine Rolle. Wahrscheinlich verbindet sich in einem ersten Schritt je eine H-und eine L-Kette. Es entsteht ein halbes Molekül, das sich mit einem anderen halben Molekül zu einer Einheit aus vier Ketten in einem zweiten Schritt zusammenschließt. Während B-Zellen die IgG in die Plasmamembrane inkorporieren, sezernieren die Plasmazellen die Moleküle in das externe Milieu. Wie das Antigen in dieses Biosyntheseschema eingreifen kann, wird durch unterschiedliche Theorien vertreten.

So soll z.B. das Antigen oder eine determinante Gruppe des Antigens als Matrize fungieren und dadurch die Spezifität des Antikörpers prägen. Theorie nach Barnet und Jerne (46).

Es wird zwischen einer Primär- und einer Sekundärantwort unterschieden je nachdem, ob der antikörperproduzierende Organismus das erste oder zweite Mal mit dem Antigen Kontakt gefunden hat. Der Unterschied liegt in der Quantität und Qualität der Antikörperbildung und in einer kürzeren bzw. längeren Latenzperiode zwischen Antigengabe und erstem Antikörpernachweis.

1.3.0 Antigen-Antikörperreaktion (AAR)

Trifft ein Antigen auf einen passenden Antikörper, erfolgt eine Vereinigung, bei der die spezifischen biologischen Eigenschaften jedes einzelnen Paares verloren gehen (27). Diese Antigen-Antikörperbindung beruht auf physikalisch-chemischen Affinitäten, verläuft nach dem Massenwirkungsgesetz und ist von verschiedenen Parametern abhängig, so z.B. von der AG-AK Konzentration, den elektrischen Ladungen der beiden Reaktionspartnern, der Ionenkonzentration und der Temperatur.

Zinsser hat die unitarische Theorie vorgeschlagen, nach der jeder Antikörper agglutinieren, präzipitieren und hämolysieren vermag. In besonderen Fällen kann jedoch die eine oder andere Reaktion ausbleiben. Läuft die AAR zwischen großen Antigenmolekülen ab, so wird sie als Präzipitinreaktion bezeichnet, als Agglutinations-Reaktion, wenn sie zwischen großen Partikeln, wie z.B. Bakterien und großen Antikörpermolekülen, vor sich geht. Die Vereinigung tritt ein, wenn ein Teil der Oberfläche des einen mit einem komplementären Bezirk der Oberfläche des anderen zusammentrifft. Diese Bindung ist fest, aber im allgemeinen reversibel, wobei sich die Antigene und Antikörper in variierenden Proportionen vereinigen. Die Festigkeit der Bindung hängt davon ab, wie eng die Oberflächen sich einander nähern und wie groß die Reaktionsflächen sind. Entsprechen sich die Reaktionsorte nicht vollständig, so ist eine Vereinigung meist nicht möglich. Dies zeugt von einer hohen Spezifität. Die bedeutendsten Kräfte bei der AAR sind die kurzreichenden Van-der-Waals-Kräfte (35).

Läuft diese AAR in vivo ab, so kann einerseits der Wirtsorganismus durch pathogene Immunreaktionen vom Soforttyp (s.2.1.) geschädigt werden, andererseits kann dies einem sinnvollen Abwehrmechanismus des Organismus zugrundeliegen. Eine vollständige oder partielle Immunität kann erworben werden; durch Bakteriolyse, Opsonierung, Toxinneutralisation und Virusneutralisation wird eine Infektionsabwehr erreicht (46).

1.4.0 Mediatorenstoffreisetzung bei der AAR vom Soforttyp

Mastzellen und Basophile besitzen große Granula, in denen vasoaktive Amine, wie z.B. Histamin und Heparin, enthalten sind. Die Ausstoßung dieser Granula wird durch besondere Reaktion zwischen aktiven Reaginen und spezifischen sensitiven Stellen auf der Oberfläche der Mastzellen ausgelöst (55). Erforderlich ist hierbei die Bindung mehrerer nebeneinanderliegender Antikörpermoleküle auf der Zelle. Dieser aktive, energieverbrauchende Prozeß besitzt ein ph-Optimum von 7,5 bis 7,9, ein Temperaturoptimum von 37° bis 38° und ist calziumabhängig (5,55). Die Freisetzung der Mediatoren geschieht über einen Ionenaustauschprozeß. Die Histaminfreisetzung kann z.B. durch ß - adrenogene Wirkstoffe wie Adrenalin, Isoproterenol und bestimmte Prostaglandine verhindert werden. Neben den Histaminen konnte in den letzten Jahren ein chemotaktischer Faktor für Neutrophile, eine Reihe von Enzymen, Moleküle, die nicht von den Mastzellen, sondern von Zelltypen in der Nachbarschaft der Reaktionszelle stammen, so die slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A), der Plättchenaktivierungsfaktor und die Prostaglandine E und F als Mediatoren identifiziert und partiell charakterisiert werden (5). Histamin verursacht, von einigen Ausnahmen abgesehen, eine intensive Kontraktion der glatten Muskulatur. Dieser Effekt läßt sich in vitro reproduzieren (Schultz-Dale-Reaktion).

1.5.0 Durch die AAR bedingten Funktionsstörungen nach Hansen

Hansen teilt den Reaktionsablauf in 3 Phasen ein:

1. Phase = Allergen-Antikörpervereinigung
2. Phase = Reizbildung
3. Phase = Gewebsantwort

Die 1. Phase wurde in 1.3.0 beschrieben.
Die Phase der Reizbildung nach Doerr ist rein physikochemischer Natur. Hierbei handelt es sich um einen physikalischen Entladungsvorgang an den Zellproteinen, der mit einer reversiblen Störung des eukolloiden Zustandes in den Zellmembranen des Erfolgsorgans einhergeht. Das weitere Geschehen hängt von der Eigenart und Ansprechbarkeit des Gewebes in den verschiedenen Organen ab. Nach Doerr sind hierbei mit großer Regelmäßigkeit die gleichen Grundgewebe betroffen:

1. Glatte Muskulatur der extravaskulären Hohlorgane, der Pilomotoren usw.
2. Kontraktile Elemente der Gefäße
3. Gefäßendothelien
4. Bindegewebe
5. Nervenendapparate

Die Reaktion fällt je nach Gewebe unterschiedlich aus. So verursachen die kontraktilen Elemente der Gefäße u.a. Störungen der Kreislauffunktion mit Ischämie, die Gefäßendothelien Störungen der Membranfunktionen mit Entzündungen von serösem und eosinophilem Einschlag, das Bindegewebe neigt zur Verquellung, Nekrose und Granulombildung usw..
Lewis, Dale, Manwaring u.a. erkannten, daß ein Primärreiz bei der allergischen Reaktion Zellen zur Abgabe vorgebildeter krampf- und entzündungserregender

Erscheinungen bewegt. Da ihm bekannt war, daß Histamin spastische und entzündliche Erscheinungen hervorzurufen vermag, die große Ähnlichkeit mit den allergischen Gewebsstörungen zeigten, bezeichnete er diese Substanzen als H- (histaminähnliche) Substanzen. Die Phase der Reizbildung wurde erweitert um die Bildung eines chemischen Sekundärreizes, die sogenannte 'Histaminentfesslung' oder 'Ausschüttungsphase'.

Am isolierten Organ, so am Uterushorn virgineller Meerschweinchen (W.Schultz-Dale) und am Darm (Massini), konnte schon früh ein Spasmus beim anaphylaktischen Tier nachgewiesen werden. Beim Menschen äußert sich der Muskelschock als Bronchialspasmus und asthmatischer Anfall, als Laryngospasmus, als Magen-Darm- und Gallenspasmus, als Ureter- und Blasenspasmus, als Würgebewegungen, als Krampf der Pilomotoren und Gänsehautbildung. Gelegentlich sieht man in schweren Fällen auch einen Abgang von Harn und Kot. Die durch Antigene ausgelöste Histaminfreisetzung und Bildung anderer Wirkstoffe (z.B. SRS-A) über die oben beschriebenen Mechanismen stimuliert diese intensiven Kontraktionen der glatten Muskulatur.

Im Vordergrund stehen bei diesem Ereignis im Gewebe die Vasomotoren- und Zirkulationsstörungen, also der örtliche Gefäßschock. Hierbei erstreckt sich die Histaminwirkung vorwiegend auf die Endothelzellen und die Gefäßwand. Durch eine Schädigung der Dichte der Gefäßwand entsteht eine entzündliche Exsudation, die sowohl eine akute als auch eine subakute chronische allergische Form annehmen kann. Die Kontraktion der Endothelzellen läßt entblößte Gefäßwandareale mit dem Blut in Kontakt treten. Eine Zunahme der Gefäßpermealität

ist die Folge. Nach Zusatz von Histamin können sich abhängig vom Gefäßtyp eine Dilatation oder Kontraktion einstellen. In der Regel verengen sich die Venolen, während sich kleine Arterien oder Arteriolen erweitern. 1913 konnte Fröhlich zeigen, daß beim allergisch gemachten Tier nach Aufträufeln von Antigenen erst eine Vasokonstriktion mit Stillstand des Kreislaufs, dann eine extreme Vasodilatation mit Stase, Hyperämie und Blutentmischung bis zur Rentention von reinem Plasma und der Entwicklung von sogenannten Vasa serosa eintritt. Beim Menschen führt die Gefäßerweiterung zu einer örtlichen Rötung der Haut und Schleimhaut und zum allergischen Erythem. Erschlaffen weite Gebiete des feinsten Gefäßnetzes, so führt dies zum anaphylaktischen Blutdrucksturz mit Erblassen und peripheren Gefäßkollaps.

Zu den fakultativen allergiebedingten Entzündungen gehören z.B. Konjunktivitis, Rhinitis vasomotoria, Stomatitis, asthmatische Bronchitis, Erythem, Ekzem, Urtikaria, Quinke-Ödem, die experimentellen Hautproben usw.. Der Übergang von der anfangs rasch und vollständig reversiblen rein funktionellen Störung in die nicht mehr rein funktionelle und auch nicht mehr schnell reversiblen allergischen Entzündung ist fließend.
Hansen unterscheidet 4 Stufen der Gefäßreaktion nach Dauer und Stärke: Hyperämie - flüchtige Gefäßerweiterung; Erythem - dauernde Gefäßerweiterung; seröse Entzündung - Plasmaaustritt; leukozytäre Entzündung - Ausschwärmen von Wanderzellen. Seltenere und höhere Grade der Entzündung sind hämorrhagische Entzündung (Erythrozytenaustritt), nekrotisierende Entzündung, monozytäre Entzündung und fibröse Entzündung.

Bei der serösen oder auch bei der urtikariellen Entzündung strömt, bedingt durch die erhöhte Gefäßpermeabilität, eiweißreiches Plasma in großer Menge in das Gewebe. Durch die Selbsttamponade der abführenden Lymph- und Blutwege und durch die Quellung des Bindegewebes wird der Abtransport des 'entzündlichen Ödems' (Rösle) gehemmt.
Geht der seröse Erguß in ein zellhaltiges Exsudat über, spricht man von leukozytärer Entzündung. Es können sowohl neutrophile, eosinophile als auch basophile Granulozyten beteiligt sein. Neutrophile werden durch chemotaktische Faktoren an den Ort der Entzündung gelockt. Sie erkennen ein Konzentrationsgefälle und orientieren sich entsprechend dem Gradienten. Aber auch die Neutrophilen selbst setzen einen auf andere Neutrophile chemotaktisch wirkenden Wirkstoff frei. Die Zahl der eosinophilen Granulozyten, die unter normalen Bedingungen gering ist (etwa 1 bis 5 %), steigt bei der allergischen Reaktion steil an. Durch ein Tetrapeptid mit chemotaktischer Wirkung werden diese Zellen gehäuft in allergische Entzündungsherde gelockt. Die leukozytären Entzündungen kommen auch ohne seröse Entzündungen vor.

Die starke Beteiligung des Bindegewebes zeigt sich durch Quellung und Nekrosen. Die Beteiligung des peripheren Nervensystems äußert sich z.B. durch Juckreize, sekundärem Axonreflex und durch den roten Hof um die intrakutane Quaddel.
Fröhlich beschreibt Quellungen und kolbige Auftreibungen der Nervenenden im allergisch entzündeten Gewebe, Marbais Veränderungen der elektrischen Erregbarkeit, Homuth weist auf die herabgesetzte Adrenalinansprechbarkeit und Kogan auf eine erhöhte Kältereizbarkeit der peripheren Nerven hin.

Bei allergischen Reaktionen finden sich in den Leberzellen Chondriolysen und Nekrosen (Hajos und Nimeth) und Eiweißstoffwechselstörungen (Pick und Hashimoto). Auch Skelettmuskeln bleiben von degenerativen Veränderungen nicht verschont (Benecke und Steinschneider, Worczikowski-Kundratitz, H.G. Wells). Durch Zirkulationsstörungen bedingte Schäden sind ebenso wie am Bindegewebe so auch an den Parenchymzellen möglich.

1.6.0 Allergische Reaktionstypen nach Gell und Coombs

Innerhalb von wenigen Sekunden bis Minuten nach dem Kontakt des Antigens mit dem Antikörper zeigen sich die Reaktionen vom Soforttyp. Die mikroskopisch sichtbaren Effekte können unter Umständen erst Minuten oder gar Stunden später auftreten und für Tage in Erscheinung bleiben.

Die Phänomene der anaphylaktischen Reaktion laufen in mehreren Einzelschritten ab. Als erstes werden Antikörper der IgE-Klasse nach Immunisierung gebildet. Diese speziell sensibilisierenden Antikörper werden von verschiedenen Autoren auch Reagine genannt. Die Reagine werden an der Zelloberfläche der Mastzellen und Basophilen gebunden, die Entzündungszellen werden sensibilisiert. Nach Kontakt der anaphylaktischen Antikörper mit spezifischen Antigenen kommt es zur Zellschädigung und Freisetzung vasoaktiver Amin-Mediatoren. Diese vasoaktiven Amine bewirken nicht nur eine lokale oder systemische Kontraktion der glatten Muskulatur, sie üben auch einen pharmakologischen Effekt auf Endothelzellen der kleinen Blutgefäße aus. Im allgemeinen beginnen die ersten Symptome der Anaphylaxie mit heftigem Juckreiz der Kopfhaut und der Zunge, mit Hautrötungen über den ganzen Körper, mit Atemschwierigkeiten, die auf Bronchialspasmen und auf Ödemen des oberen Respirationstraktes beruhen können, und mit Symptomen einer akuten Hypotension, welche zu schnellem Bewußtseinsschwund führen kann. Zu berücksichtigen ist, daß diese Symptome beim Menschen eintreten. Die verschiedenen Symptome und ihre Ausprägung sind von einer Tierart zur anderen unterschiedlich, obgleich der grundlegende Mechanismus der Anaphylaxie bei den verschiedenen Spezies der gleiche ist.

An einem weitaus weniger effektiven Stoffwechselvorgang für die Freisetzung vasoaktiver Amine ist Komplement beteiligt. Spaltprodukte von C3 und C5 (xC) besitzen die Fähigkeit, Mastzellen zur Degranulation und zur Freisetzung vasoaktiver Amine zu bringen. Sie sind die gleichen Fragmente, die für Leukozyten chemotaktisch sind (3).
Obwohl allergische Reaktionen beim Menschen häufig sind, ist Anaphylaxie glücklicherweise eine Seltenheit. Der gleiche Mechanismus aber, der dem generalisierten anaphylaktischen Schock zugrunde liegt, hat auch seine Gültigkeit für lokale anaphylaktische Syndrome, wie z.B. allergische Rhinitis, Asthma bronchiale, Urticaria, Quicke-Ödem usw..
Als funktioneller Antagonist auf die Faktoren der Anaphylaxie bzw. Allergie wirkt Adrenalin, während die Antihistaminika als kompetive Antagonisten nur auf Histamin wirken (3, 62, 73).

Beim cytotoxischen Typ reagiert ein Antikörper (IgM, IgG) mit einem zellgebundenen Antigen. Dieses Antigen kann sekundär an die Zelloberfläche einer Gewebs- oder Blutzelle gelagert sein oder selbst Bestandteil dieser sein. Das zur Cytolyse führende zellschädigende Agens liefert die Anlagerung von Komplement. Im Vordergrund der cytotoxischen Schädigung der Zellmembrane steht das Freiwerden hochmolekularer Stoffe wie Eiweiß und Nucleotide. Transfusionszwischenfälle und die fetale Erythroblastose sind Beispiele für eine Reihe von klinischen Manifestationen. Nach Arzneimittelverabreichungen wie Chinidin, Chinin, Goldsalzen, Sulfonamiden und anderen beobachtet man eine Verbindung des Pharmakons mit Membranen bestimmter Zellen. Penicillin bindet sich z.B. nach Verabreichung in hohen Dosen an die Erythrozytenmembrane.

Werden vom Patienten Anti-Penicillin-Antikörper gebildet, so läuft der oben beschriebene Mechanismus ab und führt u.U. zu einer schweren hämolytischen Anämie. Auch immunologische Schädigungen der Leukozyten durch Arzneimittel sind beschrieben worden (Pyramidon-Agranulocytose) (3, 46, 62, 73).

Sind in einem Organismus praecipitierende Antikörper (IgM, IgG) im Serum vorhanden, und wird das spezifische Antigen i.v. zugeführt, so bilden die Antikörper mit den Antigenen an den Blutgefäßen Komplexe. Die Gewebsbindung der Antikörper spielt hierbei keine Rolle. Die Komplexe binden Komplement, und es werden chemotaktische Faktoren gebildet, die Neutrophile anlocken und die die Komplexe über ihren C 3 Rezeptor binden und phagozytieren.
Die in den Neutrophilen vorhandenen sauren Hydrolasen Kathepepsin D und E, welche Proteine abbauen, Elastasen und Kollagenasen, die bei neutralen pH-Werten aktiv sind, sowie eine Vielzahl von kationischen Peptiden von 2.000 bis 5.000 Dalton Molekulargewicht werden freigesetzt und führen zur Gefäßwandschädigung. Um eine Gefäßwandschädigung zu erreichen, müssen die zugeführten Antigenmengen ausreichend groß sein, d.h. Antigenüberschuß aufweisen, da kleine Mengen eher eine allergische Reaktion vom verzögerten Typ hervorrufen. Die 'reine Form' der Arthus-Reaktionen entspricht dem im Experiment erzeugten passiven Arthus-Phänomen. Einem unbehandelten Empfänger werden größere Mengen eines Serums mit praecipitierenden Antikörpern gegen Proteinantigene i.v. übertragen. Wird anschließend das Antigen lokal injiziert, so kommt es zu starker Entzündung bzw. Nekrose am Ort der Reininjektion. Bei der Serumkrankheit des Menschen entsprechen die pathophysiologischen Vorgänge der Arthus-Reaktion.

Mit dem Beginn der Antikörperproduktion (ca. 1 Woche nach der Antiserumgabe) gegen Proteine des Fremdserums treten Symptome auf. Die Temperatur steigt an, es kommt zur Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Lymphknoten, insbesondere der regionären, und manchmal zur Milzvergrößerung. Es erscheint eine Urtikaria, und die Gelenke schmerzen und sind geschwollen. Zum Zeitpunkt des höchsten Fiebers kommt es im Blut zur Granulozytose bei Eosinophilie; der Serumkomplementspiegel ist stark erniedrigt. Eine passagere Proteinurie kann auftreten. In den nächsten Tagen bilden sich die Erscheinungen wieder zurück. Es kommt hierbei in der Initialphase der Antikörperbildung im Antigenüberschuß zur Bildung von löslichen zirkulierenden Ag-AG-Komplexen, die nach Erreichen eines Antikörperüberschusses nicht mehr gebildet werden, abgebaut werden und die Symptome klingen ab.

Für die Klinik ist die Arthus-Reaktion für eine Reihe weiterer Erkrankungen, wie z.B. die Glomerulomnephritis, Arteritis, Gelenkrheumatismus usw., von Interesse (3, 46, 62, 73).

Das Phänomen der Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ wurde zuerst auf dem Gebiet chronisch infektiöser Krankheiten erkannt und war früher als bakterielle oder Infektionsallergie bekannt. Verschiedene Antigene wie Bakterien, Viren, Pilze, Proteine, konjugierte Proteine, kleinmolekulare Stoffe und Gewebsantigene lösen einen Ablauf gleichartiger allergischer Reaktionen vom Spättyp aus. Voraussetzung ist jedoch, wie bei der Reaktion vom Soforttyp, daß die allergische Reaktion nur durch das spezifische Antigen, welches die Spätreaktion erstmals induzierte, verursacht werden kann.

K. Landsteiner und M. Chase zeigten, daß zirkelierende Antikörper bei Spätreaktionen keine Bedeutung besitzen. Erst später wurde entdeckt, daß die zelluläre Immunreaktion aus einer spezifischen von T-Lymphozyten abhängigen und einer unspezifischen durch Makrophagen repräsentierten Komponente besteht. Nicht nur die Akkumulation von mononukleären Phagozyten am Infektionsherd spielt eine Rolle, ebenso die Aktivierung, für die die Lymphozyten verantwortlich sind.
Die Interaktion zwischen Makrophagen und T-Zellen werden durch Gene des MHC (Haupthistokompatibilitätskomplex) bei der Antigenpräsentation kontrolliert.
Die antigen-aktivierten T-Lymphozyten locken neue Makrophagen an und aktivieren sie bakterizid. Danach bilden die T-Zellen lösliche Mediatoren, welche in unspezifischer Weise und unabhängig vom MHC Makrophagen anlocken und aktivieren (5, 11, 46, 62, 73).

2.0.0 POLLINOSE

2.1.0 Biologische und morphologische Aspekte der Pollen

Mehrere Jahre, nachdem das zusammengesetzte Mikroskop erfunden wurde, wurde der Pollen erstmals 1675 von Malpighi und etwas später von Grew 1682 beschrieben. Camerarius erkannte 1694 die Funktion der Pollenkörner: die Bestäubung der Blüte und damit die Befruchtung der Samenanlage (68).
Die Pollen unterschieden sich je nach Pflanze und Bestäubungstyp durch Größe, Gewicht, Feuchtigkeitsgehalt, Gestalt, Menge und für den an Pollinose erkrankten Menschen besonders wichtigen Gehalt an spezifischen Antigenen (27).
Die Form und Größe der einzelnen Pollenkörner sind für ihre Verbreitung wesentlich. Anemogame Blüten sind meist recht unscheinbar und bilden keinen Nektar. Sie besitzen aber einen Staubbeutel, der bei geringsten Luftbewegungen platzt.
Entomogame Blüten verfügen dagegen über auffallend gefärbte Blütenblätter und produzieren Insekten anlockenden Nektar (18).
Anemophile Pflanzen müssen große Mengen Pollen produzieren. Eine Ähre Roggen erzeugt z.B. 4,2 Mio. Pollenkörner (27). Die Größe und das Gewicht der anemogamen Pollen spielt ebenfalls eine große Rolle. Die schweren und etwa 100 µ großen Maispollen werden kaum von der Luftströmung verbreitet, im Gegensatz zu den leichten, gut flugfähigen, etwa 30 µ großen Gräserpollen. Die Pollen von Linde, Liguster, Löwenzahn u.a. neigen zu Konglomeratbildung, die wegen ihrer Größe und Schwere kaum in der Schwebe

anzutreffen sind und nicht verbreitet werden können (44).
Die Pollenkörner entwickeln sich in den Antheren der Staubgefäße. Die Pollenwand besteht aus der inneren Intine und der äußeren Exine, die kapselförmig das Pollenplasma (Fovilla) umschließt (68, 27).

Um Pollenniederschläge quantitativ wie auch qualitativ beurteilen zu können, wurden klebrige Flächen, meist vaselinbestrichene Objektträger, eine zeitlang exponiert und anschließend die gefangenen Sporen und Pollen mikroskopisch ausgezählt (29). Blackley benutzte dieses Verfahren erstmals 1873. Die Pollenniederschläge lassen sich auf die Flächen- und Zeiteinheit beziehen und z.B. als Pollenkörner /cm² x Jahr angeben (25).
Heute werden die Pollen und Sporen der Luft meist mit der Hirst-Falle oder mit einer Burkard-Falle aufgefangen (31, 67).
Klare Unterschiede zwischen waldärmeren und waldreicheren Landschaften konnten nicht gezeigt werden, wenn nur die niedergeschlagenen, absoluten Pollenmengen windblätiger Kräuter berücksichtigt werden. Blütenpollen-Mengen liegen in waldreichen Gebieten dagegen deutlich höher. Baumpollen können noch über größere Entfernungen einen beachtlichen Pollenniederschlag liefern (28).
Eine Untersuchung des Pollengehaltes der Luft in der Lüneburger Heide ergab, daß Baumpollen (53 %) häufiger waren als Kräuterpollen (42 %), und Pollen von Sträuchern nur 4 % ausmachten. 0,4 % der Pollen waren unbekannter Herkunft. Mit 44 % bzw. 37 % überwogen die Kiefern bzw. die Birken in der Gruppe der Baumpollen, die Gräser mit 54 % und die Brennesseln

mit 34 % in der Kräuterpollen-Gruppe. Zu den häufigen Sträucherpollen zählten auch die der Weide (66).
Da wegen der Verschiedenheit der Pflanzenfamilien Pollenextrakte der einen Gegend oft in der anderen nicht brauchbar sind, wäre es wichtig, für Diagnose und Therapie eigene regionäre Pollenextrakte zu besitzen (42).
Spezielle Differenzen zwischen dem Einfangen von Pollen mit einer ständig laufenden Pollenfalle einerseits und einem individuellen Fanggerät andererseits zeigen den Wert eines individuellen Pollenfanggeräts gegenüber einer ununterbrochen betriebenen Pollenfalle (

Pollenkalender sind für die Ätiologie und Therapie der Allergien von besonderer Bedeutung.
Untersuchungen konnten zeigen, daß an einzelnen Meßstationen typische Jahresgänge für die unterschiedlichen Pollenarten vorherrschen (33). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß nur langjährige Untersuchungen des Pollengehaltes der Luft, die sich dann auch über Vegetationsperioden mit ± 'normalen' Sommern erstrecken, modifizierte und allgemein gültige Ergebnisse bringen (65). Auch muß der Jahresverlauf in verschiedenen Biotopen berücksichtigt werden. So unterscheiden sich die Pollen- und Sporengehalte der Luft in Wiesengebieten, in landwirtschaftlich genutzten Gebieten, in Gebirgslagen, in Stadtgebieten und in Küstenbereichen (22, 67).
In Langenbrügge, einem Meßort am Ostrand der Lüneburger Heide, wurden in den Monaten März bis August fast 98 % aller registrierten Pollen festgestellt. Der Jahresgang der Pollen der Luft ist durch die Vegetations- und Blüteperiode gekennzeichnet.
Im März kamen hohe Erlenpollengehalte vor, 84 % aller Aprilpollen stammten von der Birke. Der höchste Pollengehalt wurde im Mai registriert.

Neben der Kiefer war wiederum die Birke die Hauptkomponente. Der Pollengehalt im Juni wird durch die Blühzeit der Gräser geprägt. Insgesamt nahm der Pollengehalt gegenüber dem Vormonat stark ab. Die Anzahl der Komponenten blieb im Juli gleich, der gesamte Pollengehalt nahm weiterhin ab.
Der Blütenstaub der Brennessel war die Hauptkomponente im August, der Gesamtpollengehalt der Luft ging gegenüber Juli etwas zurück (66).

Die Heufieberanfälle sind nicht nur von der Zahl der Pollen in der Luft und den jahreszeitlichen Schwankungen abhängig. Auch das Wetter ist von ausschlaggebender Bedeutung. Neben Wind, Sonne und Niederschlag beeinflussen auch die Luftfeuchtigkeit und die Tageszeit direkt wie indirekt das klinische Beschwerdebild (18).
Zwischen 5 und 8 Uhr treten die größten Pollenemissionen auf. Die Zunahme der morgendlichen Beschwerden ist auch durch Nebelbildung bedingt. Durch die nächtliche Abkühlung der Erdoberfläche kommt es zu einer Inversion von Luftschichten mit Abgleitvorgängen. Dies bewirkt eine hohe Konzentration von Pollen in Erdnähe (27).
Haag führte Versuche an pollensensibilisierten Tieren durch, bei denen Luftdruckanstieg mit fast völliger Anfallshemmung, Luftdrucksenkung mit schweren Anfällen einherging (42).
Werden die Pflanzen durch einen regenreichen und feuchtwarmen Frühling zu einem raschen und üppigen Wachstum angeregt, so beeinflußt dies nicht nur die Qualität, sondern auch die Quantität der Pollenproduktion. Durch die sich daraus ergebende unterschiedliche Antigenpotenz der Pollenextrakte

erwachsen der Standardisierung u.U. große Ungenauigkeiten. Die Emmissionen der Pollen aus den Antheren wird durch die Sonne gefördert und durch den Regen gehemmt, der auch die Pollen aus der Luft niederschlägt (27). Die Windverwehungen der Pollen gewähren Helgoland als das bekannteste Refugium der an Pollinose Erkrankten keinen totalen Schutz. Je nach Größe und Gewicht können die Pollen bis 300 km und mehr verweht werden (61).

Mehrere unterschiedliche antigene Substanzen der Pollen sind in der Lage, potentielle Atopiker zu sensibilisieren (58, 75). Insgesamt und allein repräsentiert keines der bisher gefundenen Partialantigene die Antigenpotenz (27). Es herrscht keine Klarheit darüber, ob als aktive Komponente ein hochmolekulares Polypeptid, ein denaturiertes Protein vom Albumintyp, ein niedermolekulares, nicht dialysierbares Protein, oder ein Proteinkohlenhydratkomplex verantwortlich gemacht werden kann. Kreuzreaktivitäten zwischen Pollen verschiedener Pflanzen lassen sich bei genauer Analyse oft auf Kontamination zurückführen (20). Die Glucose-Oxidase des Pilzes Aspergillus niger mit einer starken antigenen Wirkung wird z.B. häufig auf Gräserpollen gefunden (62). So werden Kreuzreaktionen gerade bei Gräserpollen von verschiedenen Untersuchern immer wieder nachgewiesen (30, 48, 51, 52, 69, 70).
Die häufigsten Pollinoseallergene sind die Gräserpollen, gefolgt von den Baum- und Getreidepollen. Von den Baumpollen sind in erster Linie die Birkengewächse von Bedeutung. Der Roggenpollen liefert innerhalb der Getreidesorten die häufigsten positiven Testergebnisse. Mit Spitzwegerich, Brennessel und Beifuß folgen die Kräuter; allerdings reagieren diese Pollen oft erst im Intrakutantest (26, 79).

Für die Diagnostik und Hyposensibilisierung ist die Reinheit der Pollenallergene und damit auch die Reproduzierbarkeit der Testungen von außerordentlicher Bedeutung. Enthalten die Extrakte auch unbekannte Mengen aller extrahierbaren Komponente des Pollenausgangsmaterials, so ist dies oft Ursache für Mißerfolg in der Diagnostik und Diskreditierung der Hyposensibilisierung. Wäre eine Definition auf molekularer Ebene möglich, könnten die allergieauslösenden Antigene gewonnen werden. Es zeigte sich z.B., daß bei einigen untersuchten Allergenextrakten von Pollen der Höchstwert der Allergenaktivität bei den Molekülen zwischen 25.000 und 30.000 liegt (39). Die Verwendung nur einer repräsentativen Graspollenart für die Diagnose der Pollinosis mit allergologisch stark wirksamen Major-Antigenen und ein breites Spektrum an Minor-Antigenen wird von einigen Autoren vertreten (14, 70, 71).

2.2.0 Klinik der Pollinose

Nach Coca und Cooke ist die Pollinosis (Heuschnupfen, Heufieber, Pollenallergie) der Prototyp der Atopien (10). Die klassischen Erscheinungen beginnen mit allen Heufieberkranken bekanntem, etwa 5 bis 15 Tage dauernden Prodrom: leichtes Jucken und Rötung im Augenwinkel, Kratzen und Kribbeln in der Nase und im Rachenraum, wundes Gefühl und Brennen der Mundschleimhaut. Später rötet sich die Bindehaut unter anhaltendem Tränenfluß und zeigt an der gesamten Conjunctiva bulbi et palpebrae eine starke, meist oberflächliche Gefäßinjektion, die sich bis zur Chemosis bulbi steigern kann (13, 57). Durch eine maximal geschwollene Schleimhaut ist im Röntgenbild eine diffuse Verschleierung und Trübung meist aller Nebenhöhlen zu erkennen. Infolge der Absonderung eines eosinophilenreichen Sekrets und der Undurchgängigkeit der Nasengänge und des Tränennasenkanals sind beim Erwachen die Lider oft verklebt. Mit zunehmendem Erkrankungsalter kann sich ein 'Etagenwechsel' einstellen. Bei etwa 1/3 aller Heufieberkranken kommt es über eine Tracheobronchitis, spastische Bronchiolitis zu Asthmaanfällen. Die Erscheinungen am Auge und im Nasenrachenraum können allmählich verdämmern und schließlich ein monosymptomatisches, streng saisonales Pollenasthma allein weiterbestehen (27). Nicht selten leiden die Patienten neben den geschilderten Lokalbefunden unter einem ausgeprägten allgemeinen Krankheitsgefühl. Im Rahmen der Pollenallergie kann bei Kindern eine stenosierende Laryngitis oder eine Laryngotracheobronchitis auftreten, die durch bellenden Husten, inspiratorischen Stridor und gelegentlicher Heiserkeit charakterisiert ist (18, 50).

Eine gesteigerte nervöse Erregbarkeit, die neurasthenischen Zustandsbildern ähnelt, ist durch eine erhöhte Empfindlichkeit gegen jede Art von Sinnesreizen,

vor allem optischer, akustischer und vestibulärer Art, gekennzeichnet (27). Haag beschreibt die vielseitige anderweitige Überempfindlichkeit der Heufieberkranken, z.B. gegen einzelne Nahrungsmittel, Gerüche, Licht, Lärm und Witterung (42). Die Conjunctivitis vernalis ist durch eine massive Epithelproliferation mit Knötchen und perivaskulären Infiltraten sowie hyaliner Entartung der subepithelialen Bindegewebsfasern ausgezeichnet (27). Mit Kratzeffekten, dermatitischen Veränderungen im Anogenitalbereich und vermehrter Vaginalsekretion mit reichlich eosinophilen Zellen wird bei manchen Mädchen bis zum 1o., 12. Lebensjahr eine Vulvovaginitis als das führende Symptom einer Pollenallergie beobachtet (8). Zu den besonderen Spielarten der Symptomatik der Pollinosis gehören weiterhin Störungen am Magen-Darm-Trakt, gelenkrheumatische Beschwerden und hämatogen ausgelöste Fernsymptome am Zentralnervensystem (40, 56, 59).

Zur Einstufung eines ätiopathogenetisch unklaren Krankheitsbildes in die Gruppe der Pollenallergie erhält der Untersucher bereits durch die Anamnese wertvolle Hinweise. Gestützt auf die gezielte Anamnese werden zunächst Hautproben durchgeführt. Als Methoden der Hauttestung stehen Prick- oder Scratchteste, Intrakutanproben und Epikutanteste als Läppchen- oder als Reibteste zur Verfügung. Bei Kindern unter 10 Jahren und bei Erwachsenen, wenn aufgrund entsprechender anamnesischer Angaben ein hoher Sensibilisierungsgrad gegen die verdächtigen Allergene anzunehmen ist, sollten grundsätzlich nur Kutanteste durchgeführt werden (53, 54). Das am weitesten verbreitete Diagnoseverfahren bei der Pollinosis ist seit den Arbeiten von Noon der sogenannte Prick-Test, der von Erdmann für Kinder modifiziert wurde (16, 17, 63, 77).

Eine Fortsetzung der allergologischen Diagnostik kann entweder durch Provokation mit Allergenextrakten an Schleimhautbezirken (Nase, Bindehaut, Bronchialraum) oder mit Hilfe der sogenannten Radio-Allergo-Sorbent-Technik (RAST) geschehen. Allgemeine IgE-Bestimmungen ermöglichen Aussagen über den Gesamt-IgE-Gehalt; RAST gibt einen Einblick in die qualitativen IgE-Verhältnisse (18, 37). 'Akzessorische Antigene', die durch Summationswirkung den 'Schwellenwert' eher erreichen lassen, können in erheblichem Maße zur Unterhaltung und Verschlimmerung der Symptomatik beitragen. Die Diagnostik des Heufiebers sollte daher nicht von vornherein auf den Nachweis der Pollenallergie beschränkt bleiben (27). Mit der Kenntnis von Indikationen und Kontraindikationen sollte die Aufstellung eines individuellen Testplanes nach gründlicher Voruntersuchung eine verantwortungvolle Aufgabe des Allergologen sein (53, 54).
Um in der Diagnostik und in der Therapie atopischer Erkrankungen erfolgreich zu sein, ist die Notwendigkeit einer Allergenstandardisierung weltweit anerkannt. Nach Aas müssen Methoden zur Allergenstandardisierung

a) die Gesamtallergenaktivität in einer geeigneten und sinnvollen Weise messen und ausdrücken,
b) die Einheitlichkeit in Hinsicht auf die Aktivität der verschiedenen Proben des gleichen Allergenextraktes und der verschiedenen Extrakte des gleichen Allergens sichern,
c) die Einheitlichkeit der Aktivität zwischen Extrakten verschiedener Allergene mit identischen Inhaltsbezeichnungen sichern.

Diese Methoden sollen folgende Eigenschaften besitzen:

a) Immunologische Spezifität

b) hohe Empfindlichkeit
c) gute Präzision und Reproduzierbarkeit
d) verfügbare Standards- und Referenzmaterialien
e) anwendbar für Extrakthersteller
f) anwendbar für Kontrollorgane (7, 1)

Die spezifische Bindung vom Allergen und Antikörper mit ihren Folgen ist die Ursache der klinischen allergischen Manifestationen. Neben der meist wiederholten Exposition ist auch eine besondere Disposition des Allergikers notwendig.
Die Krankheitsbereitschaft ist eine allgemeine, auf bestimmte organgebundene Schäden mit Krankheitserscheinungen zu reagieren. Es ist ein passageres Ereignis, wobei die Konstitution und die Diathese zu exsudativen, katarrhalischen oder lymphatischen Reaktionen führen.
Coca grenzte durch das Wort 'Atopie' die Exposition und erbliche Veranlagung von der mehr experimentellen Anaphylaxie ab (10).
Neben der AAR und der Erbanlage kommt ein dritter gleichwertiger kausaler Faktor hinzu. Er soll nach Elkeles im molekularbiologischen Funktionsbereich lokalisiert sein und auf einer Dysregulation in vernalen, hormonalen, enzymatischen, elektrischen oder anderen Bereichen beruhen (15). Berrens zeigt, daß die Allergene gemeinsame strukturelle Merkmale haben müßten. Wird die Enzymkaskade einmal mobilisiert, liefert sie aktive Produkte, die infolge der hindernden Wirkung der Allergene nicht eliminiert werden können. Die nicht spezifische Reizbarkeit allergischer Personen liegt am Ausgangspunkt der Enzymkaskade (15). Daß Allergien bei oder nach physiologischen Umbauprozessen von selbst verschwinden, ohne daß das mit einem Ausfall der Reagine oder

Allergene zusammenhängt, daß nach überwundener Allergie bei Fehlen klinischer Erscheinungen die allergen-spezifische Kutisreaktion noch jahrelang positiv bleibt, und daß durch unspezifische Reiz- und Reizkörpertherapie (Klima, Fieber, Schwefel, mikrobielle oder Eiweißpräparate) Allergiker desensibilisiert werden, spricht für diese Theorie (15).

In Mitteleuropa erkranken ca. 0,5 - 1 % der Bevölkerung an Pollinosis (13). Die Morbiditätsziffern für Amerika liegen wegen der unterschiedlichen Flora und der drei Heufieberperioden zwischen 3 und 10 % (27). Die Stadtbevölkerung - und hierunter fallen besonders Studenten, Akademiker und 'gehobene' Gesellschaftsschichten - erkranken wesentlich häufiger an Pollinosis als dies für den Durchschnitt der Bevölkerung gilt. Blackley behauptete 1873, daß Heuschnupfen eine Krankheit der Aristokraten sei (9). Die Pollenallergie beginnt meist erst im Schulalter, obwohl selbst Säuglinge nicht abolut davon verschont bleiben (18). Ihr Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (79). Für Asthma und Rhinitis wird eine Manifestationshalbwertzeit (Lebensalter, in dem bei 50 % derer, die manifest krank werden können, die Erkrankung sich bereits manifestiert hat) von je rund 21 Jahren angegeben. Bis zum 14. Lebensjahr hatten von den Asthmatikern 37 % und von den Rhinitikern 23 % manifestiert (4). Bei an Pollinosis erkrankten Kindern wurde ein Manifestationsalter von 3,8 $\pm$ 1,3 Jahren gefunden, wobei sich die Pollenallergie bei 13 % bereits im 2. Lebensjahr und bei 36 % im 3. Lebensjahr offenbarte (80). Ein Manifestationsgipfel von Rhinitissymptomen und asthmatischen Beschwerden wurde mit 30,5 % bzw. 26,2 % in der Altersklasse von 5 - 9 Jahren ermittelt.

Bei 68,5 % der Patienten waren die rhinitischen und bei 62 % die asthmatischen Symptome bis zum 14. Lebensjahr manifest. Die Manifestationskurve für die Rhinitis fällt ab der 2. Lebensdekade exponentiell ab (79). Für das Asthma zeigt sich um das 30. Lebensjahr ein zweiter Gipfel (3).
Nach dem 45. Lebensjahr sind Ersterkrankungen selten, wenngleich sie sogar noch im Greisenalter vorkommen können. Von Jahr zu Jahr nehmen die Heufiebererscheinungen an Intensität ab und können langsam völlig verdämmern, wobei die Kutanreaktionen kaum oder nur wenig an Ausprägungsstärke verlieren.
Die 'Spontandesensibilisierung' hängt von fehlenden Sekundärkomplikationen ab (27). Eine Geschlechtsdisposition der Pollinosis im Erwachsenenalter ist nicht signifikant; im Kindesalter hingegen überwiegen die Knaben (3, 79).

Die Vermutung, daß Inhalationsallergien mit Hautreaktionen vom Spättyp einhergehen, wurde schon 1929 geäußert (72). 1967 wies Green und Mitarbeiter bei 7 % der getesteten Patienten mit Atopie und Sofortreaktion auch kutane Spätreaktionen mit wässrigen Extrakten nach (24). Eine reine Spättypreaktion gegen wässrige Extrakte aus Baumpollen konnte erstmals in der allergologischen Literatur von Wüthrich und Mitarbeiter aufgezeigt werden. Erst nach 24 - 48 Stunden traten charakteristische Spättypreaktionen auf, nachdem die üblichen Allergieteste bei kutaner, nasaler und inhalativer Applikation des Antigens in der Sofortreaktion negativ waren. Im Serum konnte mit der RAST-Methode keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Baumpollen und keine hämaglutinierenden IgG-Antikörper gefunden werden. Die spezifische Stimulierung der Lymphozyten in Kurzkultur durch die gleichen Allergene brachte den Beweis für die Spät-

typreaktion (= Typ IV nach Gell und Coombs) in vivo (78). Die Abtrennung von Typen immunologischer Reaktionsmechanismen nach Coombs und Gell (11) sollte nur als Abstraktion von komplexen, ineinandergreifenden Vorgängen betrachtet werden. In vivo laufen unterschiedliche Reaktionen nebeneinander und synergistisch ab. Dies muß bei der Diagnose und Therapie der Pollenallergie berücksichtigt werden.

Da Pollen ubiquitäre Antigene sind, ist eine Karenz in der Regel nicht möglich. Unabdingbare Voraussetzung für eine Hyposensibilisierung ist jedoch die genaue Kenntnis des Agens und die Bereitschaft des Patienten zu einer u.U. langjährigen Behandlung. Fieberhafte, generalisierte und neoplastische Erkrankungen sowie Gravidität sind Kontraindikationen für die spezifische Hyposensibilisierung.

Als kausale Therapie ist der spezifischen Desensibilisierung vor einer jahrelangen symptomatischen peroralen oder lokalen Anwendung von Antihistaminika, Sympathikomimetika und Kortikosteroiden den Vorzug zu geben. Die spezifische Hyposensibilisierung sollte im beschwerdefreien bzw. -armen Stadium beginnen. Um höhere Antigenkonzentrationen applizieren zu können, ohne eine zusätzliche äußere Sensibilisierung zu riskieren, sollte die Behandlung praesaisonal, d.h., vor Beginn der Pollenflugzeit ansetzen. Obendrein sind die Behandlungserfolge mit einer höheren Enddosis größer als mit einer niedrigen (19). Die subkutane Hyposensibilisierung mittels einer Tuberkulinspritze ist die am häufigsten angewandte Form der Verabreichung von Allergensuspensionen. Semi- Depot-Extrakte haben den Vorteil, daß die Anzahl der Injektionen verringert und die Abstände erweitert werden können. Als Vergrößerungs-

substanzen dienen Aluminiumhydroxid und Pyridin (21), L-Tyrosin und Glutaraldehyd (38) u.a..
Durch die Immunisierung mit dem Allergenextrakt werden präzipitierende Antikörper (IgG) gebildet. Diese 'blocking antibodies' verdrängen kompetitiv die Reagine und verhindern so die pathologischen Reaktionen. Die Standardisierung der Extrakte für die Therapie der Pollinosis stößt auf dieselben Schwierigkeiten wie innerhalb der Diagnostik.

3.0.0 FRAGESTELLUNG

Von unterschiedlichen Anbietern werden Allergenextrakte auf den Markt gebracht, mit denen niedergelassene Ärzte oder Ärzte in Polikliniken Allergien zu verifizieren suchen. Die Allergenextrakte sollen nicht nur bei der Hyposensibilisierungstherapie, sondern auch schon während der Allergiediagnostik die krankheitsauslösenden Allergene enthalten. Die Gewinnung und Bereitung der Extrakte ist unterschiedlich und die Rohextrakte werden aus einem schlecht definierten Ausgangsmaterial gewonnen. Inhalt und Ziel der vorliegenden Untersuchung war aufzuzeigen, ob bei einem breiten Spektrum von Pollenallergenextrakten verschiedener Hersteller ein signifikanter Unterschied der Hautreaktion bei der Prick-Testung besteht. Gestützt soll die Untersuchung werden durch die analytische Methode der Biuretreaktion. Einheitlich normierte und quantitativ standardisierte Allergenextrakte, wie von Aas gefordert, sollten bei gleichen Allergenextrakttypen, jedoch unterschiedlichen Herstellern, in etwa die gleichen Ergebnisse erzielen. Es war also zu prüfen, ob die Frage einer exakten Standardisierung der Pollenallergenextrakte unterschiedlicher Anbieter gelöst wurde.

4.0.0 MATERIAL UND METHODIK

4.1.0 Allergenextrakte

6 verschiedene Pollenallergenextrakte von 4 unterschiedlichen Anbietern wurden getestet. Die Allergenextrakte waren Pollen (secale cereale), Gräser, Birke (betula pendula), Linde (filia cordata), Weide (salix sp.) und Beifuß (artemisia vulgaris). Von der Firma A waren keine Lindenpollenallergenextrakte auf dem Markt. Die Firma D bot nur Gräser-, Birken- und Roggenpollenallergenextrakte an. Da in der Arbeit nur die einzelnen Pollenallergentypen miteinander verglichen wurden, wirkte sich das unterschiedliche Anbieterspektrum nicht aus. Bei den Extrakten handelte es sich um handelsübliche Pollenlösungen für den Prick-Test, die extra für den Test bestellt wurden. Alle Extrakte wurden den Empfehlungen des Herstellers entsprechend gelagert und waren z.Z. der Testung lt. Verfallsdatum noch in gebrauchsfähigem Zustand. Die von den einzelnen Anbietern angegebenen Konzentrationen der antigenen Extrakte unterscheiden sich.

Firmen	Gräser	Birke	Linde	Weide	Beifuß	Roggen
A	1,0 w/v	1,0 w/v	-	1,0 w/v	1.0 w/v	1,0 w/v
B	2,5 %	2,5 %	2,5 %	2,5 %	2,5 %	2,5 %
C	20 G/V	20 G/V	20 G/V	20 G/V	20 G/V	20 G/V
D	2 %	2 %	-	-	-	2 %

Anschriften der Firmen:

Bencard Allergiedienst, Joh. A. Wülfing
Stresemannallee 6, 4040 Neuss

Hollister Stier, Troponwerke
Berliner Str. 156, 5000 Köln 80

Pharmacia, Deutsche Pharmacia GmbH
Munzigerstr. 9, 7800 Freiburg/Brsg.

Basotherm GmbH
Leipzigstr. 26, 7950 Biberach a.d. Riss

4.2.0 Prick-Test

Beim Prick-Test wurde auf die Haut der Unterarmbeugeseite die unterschiedlichen Allergenextrakte als Tropfen aufgebracht und dann mit einer Lanzette durch den Tropfen die Haut angestochen. Um die von Aas geforderte Reproduzierbarkeit der Hauttestungen zu gewährleisten, wurde vor Beginn des eigentlichen Tests vom Tester 10 Pretests mit einer Histaminreferenzlösung beim gleichen Individium durchgeführt, wobei die Reaktionen nicht mehr als 20 % vom Mittelwert abwichen (1). Mit der erreichten Hauttesttechnik wurden bei 38 Probanden die unterschiedlichen Allergenextrakte getestet. 20 Minuten nach Aufbringung des Tropfens wurden die entstandenen Quaddeln mit einem hautfreundlichen Filzstift umzeichnet, mit einem Tesafilmstreifen abgezogen und in den einzelnen Probanden-Akten dokumentiert. (Die errechnete Quaddelgröße ergab sich aus $\frac{D+d}{2}$, D = größter Durchmesser der Quaddel, d = vertikaler Durchmesser zu D). Um die Reagibilitätslage der Haut festzustellen, diente eine 0,9 %ige NaCl-Lösung und eine Histaminlösung 1:1000.

4.3.0 Probanden

Die Testpersonen wurden anhand der Akten der Allergiesprechstunde des Klinikums Steglitz ausgewählt. Sie wurden von niedergelassenen Ärzten oder durch Hausüberweisungen der HNO- und medizinischen Polikliniken überwiesen. 38 Probanden mit einer durch Prick-Test und Anamnese gesicherten Pollenallergie waren zum Test bereit und erfüllten folgende Bedingungen:

1. Die letzte Hyposensibilisierung mußte mindestens 2 Jahre zurückliegen.
2. In den letzten 3 Tagen durften keine Kortikoide und Antihistaminika verabreicht worden sein.
3. Bei Aufbringung der 0,9 %igen NaCl-Lösung durfte keine Reaktion entstehen.
4. Bei Aufbringung der Histaminlösung mußte eine Mindestreaktion von Ø = 1 entstehen.

Die Geschlechts- und Altersverteilung ist rein zufällig. Die Geschlechtsverteilung ergab ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 20 Frauen gegenüber 18 Männern. Der jüngste Proband war 5 Jahre, der älteste 48 Jahre alt. Die meisten Testpersonen waren zwischen 15 und 32 Jahre alt. Die Prick-Teste wurden im Oktober 1981 durchgeführt. Die Fragebögen wurden nach Angaben der Probanden vom Untersucher ausgefüllt.

Allgemeine Angaben über die Teilnehmer am Test:

lfd.Nr. weibl. männl.	Geb.-jahr	Beruf	Art d. Beschw*	seit wann	ltzt. Hypos.	wie-viel Hyp.	Erfolg d. Hypos.
1 w	1949	Ange.	A S T	1976	1979	2	gut
2 w	1936	Buchh.	As S H	1951	1978	1	mässig
3 m	1944	Kaufm.	S T	1962	1979	1	mässig
4 w	1961	Stud.	S A T	1970	1979	2	mässig
5 w	1963	Schül.	S	1977	1978	1	schlecht
6 m	1953	Stud.	S T	1975	1978	1	gut
7 w	1938	Ange.	S T A	1952	1979	1	gut
8 m	1946	Beamt.	S A T H	1960	1976	2	gut
9 m	1950	Kaufm.	S T	1974	1979	2	mässig
10 w	1949	Hausf.	S A T	1964	1978	1	gut
11 m	1963	Elekt.	S As	1973	1978	2	mässig
12 w	1952	Stud.	S T	1975	1979	1	gut
13 w	1957	Kaufm.	S H	1979	-	-	-
14 w	1966	Schül.	S T	1974	-	-	-
15 w	1963	Schül.	S T	1965	1966	1	gut
16 m	1934	Beamt.	S T	1978	1978	1	mässig
17 m	1966	Schül.	S T	1968	1979	1	mässig
18 w	1934	Ange.	S	1964	1973	2	gut
19 m	1976	Schül.	S T	1981	-	-	-
20 m	1943	Arb.	S T	1971	1978	1	sehr gut
21 m	1949	Ing.	S T	1965	1976	3	mässig
22 m	1938	Beamt.	S A T	1967	1979	2	mässig
23 m	1933	Ing.	S T	1940	1979	2	gut
24 w	1947	Stud.	S A	1978	1979	1	schlecht
25 w	1940	Ange.	S T	1973	1978	1	mässig
26 m	1939	Stud.	S As T	1945	1977	2	mässig
27 m	1950	Stud.	S T	1962	1979	1	mässig
28 m	1960	Kaufm.	As	1979	1979	1	gut
29 w	1952	Kaufm.	S T A	1976	1979	1	gut
30 w	1965	Schül.	S As	1972	1976	2	mässig

lfd.Nr. weibl. männl.	Geb.-jahr	Beruf	Art d. Beschw*	seit wann	ltzt. Hypos.	wie-viel Hyp.	Erfolg d.Hypos.
31 w	1956	Stud.	S A	1960	1976	1	mässig
32 m	1938	Ange.	As	1944	1972	2	mässig
33 w	1944	Stud.	As	1972	-	-	-
34 m	1956	Kaufm.	S T	1965	1967	1	schlecht
35 w	1953	Ange.	S A	1960	1978	1	mässig
36 m	1939	Anfe.	S A T	1963	1974	1	mässig
37 w	1963	Beamt.	S As	1973	1975	1	schlecht
38 w	1940	Ange.	S A T	1955	1978	2	gut

* Art der Beschwerden:

S = Schnupfen
A = Augenentzündungen
As = Asthmatische Beschwerden
T = Tränenfluß
H = Hautreizungen

4.4.0 Biuretreaktion

Der Gesamteiweißgehalt der einzelnen Allergenextraktlösungen wurde mit Hilfe der semi-quantitativen Biuretreaktion überprüft. Das Einsatzvolumen der Proben betrug 5 µl, das Biuret-Arbeitsreagenz mit 6 M Harnstoff-Zusatz 500 µl.
Gemessen wurde 30 Minuten nach Ansatz bei 546 nm. Die Schichtdicke der Proberöhrchen war 1 cm. Die Extinktion dieser Röhrchen gegen H_2O wurde bei der Messung berücksichtigt. Das Testextrakt der Firma A Roggen diente als willkürlich gewählte Bezugsgröße = 1,00.

5.0.0 ERGEBNISSE

5.1.0 Prick-Test

Firma A:

Nr.	Gräser Ø	Birke Ø	Weide Ø	Beifuß Ø	Roggen Ø
1				2,5	4,5
2					
3					8,5
4					6,0
5	3,5	3,5			2,5
6					4,5
7					6,0
8					3,0
9	3,5				9,5
10	2,5				5,5
11					7,5
12					7,0
13					7,5
14				3,0	4,5
15					3,0
16	3,0	2,5			3,0
17					6,0
18	4,5	3,0	3,5	4,0	2,5
19					3,0
20		4,0			
21					5,0
22					2,0
23					3,5
24		3,5			4,0
25	2,0	4,5	3,5		3,5
26					4,0
27					5,5
28	3,0				2,5
29	3,5				7,5
30					3,0
31					3,0
32	3,5				
33					5,5
34					2,5
35	2,5				5,5
36					4,0
37					4,0
38					3,0

Firma B:

Nr.	Gräser Ø	Birke Ø	Linde Ø	Weide Ø	Beifuß Ø	Roggen Ø
1	12,0				11,5	8,5
2						
3	9,5	8,0				9,5
4	7,5					9,0
5	7,0	10,5		2,5	7,5	2,5
6	4,5	3,5				10,0
7	7,0				9,0	9,0
8	7,0					6,0
9	7,5	2,5	4,5	4,5		13,0
10	11,0	15,0	2,5		2,0	11,5
11	11,5					9,0
12	9,5					7,5
13	1,0					6,5
14	12,5	12,0		2,5	7,5	13,5
15	7,0	8,0				6,0
16	2,5	6,5	1,0	3,0		1,0
17	8,0					7,5
18	4,5	3,5	4,5	3,5	6,0	3,0
19	13,0					6,0
20	11,0					1,0
21	7,5					7,5
22	12,0					8,5
23	8,5				5,0	4,5
24	6,0	7,5	2,0	3,0		7,0
25	4,0	8,0	4,5	4,5	6,0	4,0
26	5,5				6,5	5,0
27	12,5					6,5
28	3,0	6,0				2,5
29	7,5	8,0		2,5	10,0	3,0
30	8,0					13,5
31	8,5	6,0				2,5
32	7,5			3,5	10,0	
33	4,0	2,5	4,5			6,0
34	12,0				2,5	4,5
35	4,5	8,0	2,0			7,5
36	11,5					9,0
37	11,0	12,0		3,0	7,0	7,0
38	5,0					9,0

Firma C:

Nr.	Gräser Ø	Birke Ø	Linde Ø	Weide Ø	Beifuß Ø	Roggen Ø
1	12,5				5,5	7,5
2	6,0					5,5
3	14,0	8,5				6,0
4	7,0					10,5
5	3,5	17,0	3,0	2,0	7,0	6,0
6	10,0	3,5	3,0			11,5
7	13,0	4,0			6,5	8,5
8	6,5					9,5
9	8,5	4,5	6,5	5,5	3,5	9,5
10	11,5	11,0				13,5
11	15,0	2,0	2,0			10,0
12	11,0					8,5
13	9,0					6,5
14	24,0	10,5	4,0	5,5	11,5	12,5
15	8,0	9,5				7,5
16	7,0	8,5		7,5	5,5	5,5
17	14,0					7,0
18	4,0	4,0	4,5	4,0	8,0	5,5
19	14,0					5,5
20	4,0	5,5				3,0
21	8,0					6,0
22	10,0					8,0
23	8,0	3,0	2,5	6,5	7,0	8,0
24	8,0	7,5	2,5	2,0	3,0	12,0
25	6,5	6,0	4,0	4,5	5,0	5,0
26	10,5				5,0	8,5
27	10,5		2,0			12,5
28	2,5	7,5		3,0		2,5
29	8,5	6,5	3,5	2,0	11,0	12,0
30	10,0	3,0				12,0
31	9,0	10,0	4,5	2,0	2,5	9,5
32	8,0	10,5		6,5		6,0
33	11,0		3,5			6,0
34	15,0			7,5		10,0
35	4,0	3,5	4,0		12,0	7,0
36	6,5					13,5
37	12,5	9,5	2,5			3,5
38	9,0					12,5

Firma D:

Nr.	Gräser Ø	Birke Ø	Roggen Ø
1			2,5
2			
3	6,5	6,0	6,0
4	4,5		4,0
5		6,0	
6	3,0		4,5
7	4,0		5,0
8	4,5		5,0
9	10,5		10,0
10	3,0	5,5	5,0
11	3,5		6,5
12	7,5		4,0
13	5,5		5,0
14	8,0	6,5	6,0
15	4,5	6,5	3,5
16	3,0	4,0	
17	5,0		3,0
18	5,0	4,5	6,5
19			
20			
21			
22	4,5		2,0
23	5,0		
24	3,0	4,0	4,5
25		5,5	2,0
26	5,0		4,0
27	3,5		
28		6,0	
29	3,0	3,5	2,0
30			10,0
31			
32	5,0	3,0	7,0
33	5,5		3,0
34	4,5	6,0	
35	3,0		3,5
36	4,0	4,5	5,0
37	8,0		4,0
38	5,0		

Zuordnung der lfd. Nr.:

Urspr. Nr.	Gräser Nr.	Birke Nr.	Linde Nr.	Weide Nr.	Artemisia Nr.	Roggen Nr.
1	1				1	1
2	2					2
3	3	1				3
4	4					4
5	5	2	1	1	2	5
6	6	3	2			6
7	7	4			3	7
8	8					8
9	9	5	3	2	4	9
10	10	6	4		5	10
11	11	7	5			11
12	12					12
13	13	8				13
14	14	9	6	3	6	14
15	15	10				15
16	16	11	7	4	7	16
17	17					17
18	18	12	8		8	18
19	19					19
20	20	13				20
21	21					21
22	22					22
23	23	14	9	6	9	23
24	24	15	10	7	10	24
25	25	16	11	8	11	25
26	26				12	26
27	27		12			27
28	28	17		9		28
29	29	18	13	10	13	29
30	30	20				30
31	31	21	14	11	14	31
32	32	22		12	15	32
33	33	23	15			33
34	34	24		13	16	34
35	35	25	16			35
36	36	26				36
37	37	27	17	14	17	37
38	38					38

5.2.0 Biuretreaktion

Firmen	Gräser	Birke	Weide	Linde	Beifuß	Roggen
A	1,11	1,10	1,09		1,10	1,00
B	0,92	0,96	0,93	1,07	0,88	0,95
C	1,10	1,11	1,07	1,23	1,11	1,09
D	0,53	0,52				

6.0.0 STATISTISCHE AUSWERTUNG

6.1.0 Statistische Verfahren

Zur signifikanten Unterscheidung der erreichten Quaddelgrößen wurden Testverfahren benutzt, die mit Hilfe von Rangzahlen die erzielten Effekte überprüfen. Die größte Quaddel erhält die Rangzahl 1, die nächstkleinere die Rangzahl 2 usw.. Sind 2 oder mehr Werte gleich (ties), so werden zunächst die Rangzahlen fortlaufend zugeteilt. Die Rangzahlen der ties werden addiert und die Summe wird durch die Zahl der gebundenen Glieder geteilt. Jetzt erhält man die tatsächliche Rangzahl der ties. Nun werden die Rangsummen (R_i) gebildet. Zur Kontrolle dient: $\sum_{j=1}^{k} R_j = \frac{nk(k+1)}{2}$.

Mit Hilfe der folgenden Statistischen Verfahren werden die Ergebnisse der Untersuchung auf ihre Signifikanz überprüft (60, 74).

6.1.1 Friedman-Test

Es handelt sich um den Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben. Die Verfahren sind streng zufällig zugeteilt worden. Den k-Stichproben innerhalb einer Zeile werden Rangplätze zugeordnet und die Spaltensummen R_i dieser Rangplätze berechnet.
Die Nullhypothese (H_o) lautet: Alle abhängigen Stichproben stammen aus der gleichen Grundgesamtheit, d.h., alle Allergenextrakte erreichen die gleiche Quaddelgröße.

Die alternative Hypothese (H_1) ist: Es bestehen signifikante Unterschiede der Quaddelgröße zwischen den einzelnen Firmen.

Friedman hat zur Prüfung der Hypothesen eine Statistik angegeben:

$$\chi^2 = \frac{12}{nk\ (k+1)} \sum_{j=1}^{k} R_i^2 - 3\ n\ (k+1)$$

Ist χ^2 größer als die Prüfgröße $\hat{\chi}^2$, dann muß die Nullhypothese mit der Irrtumswahrscheinlichkeit verworfen werden.

Weitere Voraussetzungen sind, daß der Versuch vollständig balanciert sein muß und $n \geq 5$ ist.

6.1.2 Multiple Vergleiche abhängiger Stichproben nach Wilcoxon und Wilcox

Der dem Friedman-Test entsprechende multiple Vergleich stammt von Wilcoxon und Wilcox. Wieder werden den Stichproben Rangzahlen zugeordnet, so daß n Rangordnungen resultieren. Die Ränge werden addiert; ihre Differenz vergleicht man mit dem Wert der kritischen Differenz (74). Wird die tabellierte kritische Differenz erreicht oder überschritten, dann entstammen die Stichproben unterschiedlicher Grundgesamtheiten, d.h., die erreichten Quaddelgrößen der einzelnen Firmen unterscheiden sich signifikant auf dem jeweiligen Niveau. Unterschreitet die berechnete Differenz die tabellierte Differenz, dann gilt der Unterschied noch als zufällig.

6.1.3 Der Zweistichprobentest von Wilcoxon

Beobachtet werden n Wertepaare (x_i, y_i) und ihre Differenzen ($d_i = x_i - y_i$). Ohne Rücksicht auf das Vorzeichen werden die d_i mit Rangzahlen versehen. Differenzen mit $d_i = o$ fallen fort. Jetzt werden die Rangzahlen mit den Vorzeichen der Differenzen versehen und die negativen und positiven Rangzahlen getrennt addiert.

Die Nullhypothese (H_o) lautet: Die Lindenallergenextrakte der Firmen B und C erreichen bei den Probanden gleiche Quaddelgrößen. Für eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit und einen Stichprobenumfang n ($n < 25$) läßt sich eine Rangsumme S (α, n) (74) berechnen, die überschritten sein muß, damit H_o angenommen werden kann.

6.2.0 Durchführung des Friedman-Tests

Gräser - Friedman-Test:

Nr.	Firmen							
	A		B		C		D	
	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl
1	0,0	3,5	12,0	2	12,5	1	0,0	3,5
2	0,0	3	0,0	3	6,0	1	0,0	3,0
3	0,0	4	9,5	2	14,0	1	6,5	3
4	0,0	4	7,5	1	7,0	2	4,5	3
5	3,5	2,5	7,0	1	3,5	2,5	0,0	4
6	0,0	4	4,5	2	10,0	1	3,0	3
7	0,0	4	7,0	2	13,0	1	4,0	3
8	0,0	4	7,0	1	6,5	2	4,5	3
9	3,5	4	7,5	3	8,5	2	10,5	1
10	2,5	4	11,0	2	11,5	1	3,0	3
11	0,0	4	11,5	2	15,0	1	3,5	3
12	0,0	4	9,5	2	11,0	1	7,5	3
13	0,0	4	9,5	1	9,0	2	5,5	3
14	0,0	4	12,5	2	24,0	1	8,0	3
15	0,0	4	7,0	2	8,0	1	4,5	3
16	3,0	2,5	2,5	4	7,0	1	3,0	2,5
17	0,0	4	8,0	2	14,0	1	5,0	3
18	4,5	2,5	4,5	2,5	4,0	4	5,0	1
19	0,0	3,5	13,0	2	14,0	1	0,0	3,5
20	0,0	3,5	11,0	1	4,0	2	0,0	3,5
21	0,0	3,5	7,5	2	8,0	1	0,0	3,5
22	0,0	4	12,0	1	10,0	2	4,5	3
23	0,0	4	8,5	1	8,0	2	5,0	3
24	0,0	4	6,0	2	8,0	1	3,0	3
25	2,0	3	4,0	2	6,5	1	0,0	4
26	0,0	5,5	2	10,5	1	5,0	3	
27	0,0	4	12,5	1	10,5	2	3,5	3
28	3,0	1,5	3,0	1,5	2,5	3	0,0	4
29	0,0	4	7,5	2	8,5	1	3,0	3
30	0,0	3,5	8,0	2	10,0	1	0,0	3,5
31	0,0	3,5	8,5	2	9,0	1	0,0	3,5
32	3,5	4	8,0	1	7,5	2	5,0	3
33	0,0	4	4,0	3	11,0	1	5,5	2
34	0,0	4	12,0	2	15,0	1	4,5	3
35	2,5	4	4,5	1	4,0	2	3,0	3
36	0,0	4	11,5	1	6,5	2	4,0	3
37	0,0	4	11,0	2	12,5	1	8,0	3
38	0,0	4	5,0	2,5	9,0	1	5,0	2,5

38 Probanden $n = 38$

4 Firmen $k = 4$

Firmen	R_i	R_i^2
A	140	19600
B	70,5	4970,25
C	55,5	3080,25
D	114	12996

$$\sum_{i=1}^{k=4} R_i^2 = 40646{,}5$$

$$\chi^2 = \frac{12}{38 \cdot 4 \cdot (4+1)} \sum_{i=1}^{k=4} R_i^2 - 3 \cdot 38 \cdot (4+1)$$

$$= \frac{12}{760} \quad 40646{,}5 - 570$$

$$= 71{,}8$$

Die Nullhypothese wird mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\ \%$ verworfen, da χ^2 größer als die Prüfgröße $\hat{\chi}^2$ ist.

Roggen - Friedman-Test:

Nr.	Firmen							
	A		B		C		D	
	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl
1	4,5	3	8,5	1	7,5	2	2,5	4
2	0,0	3	0,0	3	5,5	1	0,0	3
3	8,5	2	9,5	1	6,0	3,5	6,0	3,5
4	6	3	9,0	2	10,5	1	4,0	4
5	2,5	2,5	2,5	2,5	6,0	1	0,0	4
6	4,5	3,5	10,0	2	11,5	1	4,5	3,5
7	6,0	3	9,0	1	8,5	2	5,0	4
8	3,0	4	6,0	2	9,5	1	5,0	3
9	9,5	3,5	13,0	1	9,5	3,5	10,0	2
10	5,5	3	11,5	2	13,5	1	5,0	4
11	7,5	3	9,0	2	10,0	1	6,5	4
12	7,0	3	7,5	2	8,5	1	4,0	4
13	7,5	1	6,5	2,5	6,5	2,5	5,0	4
14	4,5	4	13,5	1	12,5	2	6,0	3
15	3,0	4	6,0	2	7,5	1	3,5	3
16	3,0	2	1,0	3	5,5	1	0,0	4
17	6,0	2,5	7,5	1	6,0	2,5	3,0	4
18	2,5	4	3,0	3	5,5	2	6,5	1
19	3,0	3	6,0	1	5,5	2	0,0	4
20	0,0	3,5	1,0	2	3,0	1	0,0	3,5
21	5,0	3	7,5	1	6,0	2	0,0	4
22	2,0	4	8,5	1	8,0	2	2,0	3
23	3,5	3	4,5	2	8,0	1	0,0	4
24	4,0	4	7,0	2	12,0	1	4,5	3
25	3,5	3	4,0	2	5,0	1	2,0	4
26	4,0	3,5	5,0	2	8,5	1	4,0	3,5
27	5,5	3	6,5	2	12,5	1	0,0	4
28	2,5	2	2,5	2	2,5	2	0,0	4
29	7,5	2	3,0	3	12,0	1	2,0	4
30	3,0	4	13,5	1	12,0	2	10,0	3
31	3,0	2	2,5	3	9,5	1	0,0	4
32	0,0	3,5	0,0	3,5	6,0	2	7,0	1
33	5,5	3	6,0	1,5	6,0	1,5	3,0	4
34	2,5	3	4,5	2	10,0	1	0,0	4
35	5,5	3	7,5	1	7,0	2	3,5	4
36	4,0	4	9,0	2	13,5	1	5,0	3
37	4,0	2,5	7,0	1	3,5	4	4,0	2,5
38	3,0	3	9,0	2	12,5	1	0,0	4

38 Probanden $n = 38$

4 Firmen $k = 4$

Firmen	R_i	R_i^2
A	116	13456
B	71	5041
C	60,5	3660,25
D	132,5	17556,25

$$\sum_{i=1}^{k=4} R_i^2 = 39713,5$$

$$\chi^2 = \frac{12}{38 \cdot 4 \cdot (4+1)} \sum_{i=1}^{k=4} R_i^2 - 3 \cdot 38 \cdot (4+1)$$

$$= \frac{12}{760} \quad 39713,5 - 570$$

$$= 57,1$$

Die Nullhypothese wird mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\ \%$ verworfen, da χ^2 größer als die Prüfgröße $\hat{\chi}^2$ ist.

Weide - Friedman-Test:

Nr.	Firmen					
	A		B		C	
	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl
1	0,0	3	2,5	1	2	2
2	0,0	3	4,5	2	5,5	1
3	0,0	3	2,5	2	5,5	1
4	0,0	3	3,0	2	7,5	1
5	3,5	3	4,5	1	4,0	2
6	0,0	2,5	0,0	2,5	6,5	1
7	0,0	3	3,0	1	2,0	2
8	3,5	3	4,5	1,5	4,5	1,5
9	0,0	2,5	0,0	2,5	3,0	1
10	0,0	3	2,5	1	2,0	2
11	0,0	2,5	0,0	2,5	2,0	1
12	0,0	3	3,5	2	6,5	1
13	0,0	2,5	0,0	2,5	7,5	1
14	0,0	2,5	3,0	1	0,0	2,5

14 Probanden $n = 14$
3 Firmen $k = 3$

Firmen	R_i	R_i^2
A	39,5	1560,25
B	24,5	600,25
C	20,0	400,00

$$\sum_{i=1}^{k=3} R_i^2 = 2560,5 \qquad \chi^2 = \frac{12}{14 \cdot 3 \cdot (3+1)} \sum_{i=1}^{k=3} R_i^2 - 3 \cdot 14 \cdot (3+1)$$

$$\chi^2 = 15,0$$

Die Nullhypothese wird mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\ \%$ verworfen, da χ^2 größer als die Prüfgröße $\hat{\chi}^2$ ist.

Birke - Friedman-Test:

Nr.	Firmen							
	A		B		C		D	
	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl
1	0,0	4	8,0	2	8,5	1	6,0	3
2	3,5	4	10,5	2	17,0	1	6,0	3
3	0,0	3,5	3,5	1,5	3,5	1,5	0,0	3,5
4	0,0	3,5	0,0	3,5	4,0	1,5	4,0	1,5
5	0,0	3,5	2,4	2	4,5	1	0,0	3,5
6	0,0	4	15,0	1	11,0	2	5,5	3
7	0,0	3	0,0	3	2,0	1	0,0	3
8	0,0	3	1,0	1	0,0	3	0,0	3
9	0,0	4	12,0	1	10,5	2	6,5	3
10	0,0	4	8,0	2	9,5	1	6,5	3
11	2,5	4	6,5	2	8,5	1	4,0	3
12	3,0	4	3,5	3	4,0	2	4,5	1
13	4,0	2	0,0	3,5	5,5	1	0,0	3,5
14	0,0	3	0,0	3	3,0	1	0,0	3
15	3,5	4	7,5	1,5	7,5	1,5	4,0	3
16	4,5	4	8,0	1	6,0	2	5,5	3
17	0,0	4	6,0	2,5	7,5	1	6,0	2,5
18	3,5	3,5	8,0	1	6,5	2	3,5	3,5
19	0,0	3	0,0	3	3,0	1	0,0	3
20	0,0	3,5	6,0	2	10,0	1	0,0	3,5
21	0,0	3,5	0,0	3,5	10,5	1	4,0	2
22	0,0	3	2,5	1	0,0	3	0,0	3
23	3,5	2	0,0	3,5	0,0	3,5	6,0	1
24	0,0	3,5	8,0	1	3,5	2	0,0	3,5
25	0,0	3	0,0	3	0,0	3	4,5	1
26	0,0	3,5	12,0	1	9,5	2	0,0	3,5

26 Probanden n= 26

4 Firmen k= 4

Firmen	R_i	R_i^2
A	90	8100
B	54,5	2970,25
C	43	1849
D	72,5	5256,25

$$\sum_{i=1}^{k=4} R_i^2 = 18175{,}5$$

$$\chi^2 = \frac{12}{26 \cdot 4 \cdot (4+1)} \sum_{i=1}^{k=4} R_i^2 - 3 \cdot 26 \cdot (4+1)$$

$$= \frac{12}{520} \; 18175{,}5 - 390$$

$$= 29{,}4$$

Die Nullhypothese wird mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\ \%$ verworfen, da χ^2 größer als die Prüfgröße $\tilde{\chi}^2$ ist.

Artemisia - Friedman-Test:

Nr.	Firmen					
	A		B		C	
	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl	Ø	Rangzahl
1	2,5	3	11,5	1	5,5	2
2	0,0	3	7,5	1	7,0	2
3	0,0	3	9,0	1	6,5	2
4	0,0	2,5	0,0	2,5	3,5	1
5	0,0	2,5	2,0	1	0,0	2,5
6	3,0	3	7,5	2	11,5	1
7	0,0	2,5	0,0	2,5	5,5	1
8	4,0	3	6,0	2	8,0	1
9	0,0	3	5,0	2	7,0	1
10	0,0	2,5	0,0	2,5	3,0	1
11	0,0	3	6,0	1	5,0	2
12	0,0	3	6,5	1	5,0	2
13	0,0	3	10,0	2	11,0	1
14	0,0	2,5	0,0	2,5	2,5	1
15	0,0	2,5	10,0	1	0,0	2,5
16	0,0	2,5	2,5	1	0,0	2,5
17	0,0	2,5	7,0	1	0,0	2,5

17 Probanden n= 17

3 Firmen k= 3

Firmen	R_i	R_i^2
A	47	2209
B	27	729
C	28	784

$$\sum_{i=1}^{k=4} R_i^2 = 3722,0$$

$$\chi^2 = \frac{12}{17 \cdot 3 \cdot (3+1)} \sum_{i=1}^{k=4} R_i^2 - 3 \cdot 17 \cdot (3+1)$$

$$= \frac{12}{204} \quad 3722{,}0 - 204$$

$$= 149$$

Die Nullhypothese wird mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\ \%$ verworfen, da χ^2 größer als die Prüfgröße $\hat{\chi}^2$ ist.

6.3.0 Durchführung des multiplen Vergleichs nach Wilcoxon und Wilcox

Weide

14 Probanden n= 14
3 Firmen k= 3

Firmen	R_i
A	39,5
B	24,5
C	20,0

Firmen	B 24,5	A 39.5
C 20,0	4,5	19,5
B 24,5		15,0

Auf dem 5 % Niveau beträgt die kritische Differenz für k= 3 und n= 14 12,4. Die Allergenextrakte der Firma A haben bei den Probanden im Vergleich zu den Allergenextrakten der Firmen B und C unterschiedlich große Quaddeln hervorgerufen. Die Differenz zwischen den Firmen B und C ist auf dem 5 % Niveau nicht bedeutsam.

Birke

26 Probanden n= 26
4 Firmen k= 4

Firmen	R_i
A	90,0
B	54,5
C	43,0
D	72,5

Firmen	B	D	A
	54,5	72,5	90
C 43,0	11,5	29,5	47
B 54,5		18,0	35,5
D 72,5			17,5

Auf dem 5 % Niveau beträgt die kritische Differenz für k= 4 und n= 26 23,83. Die Allergenextrakte der Firma B unterscheiden sich signifikant in ihrer Wirkung von den Allergenextrakten der Firma C.
Ebenso die Extrakte der Firma D von denen der Firma B.
Alle anderen zeigen keinen signifikanten Unterschied.

Gräser

38 Probanden n= 38
4 Firmen k= 4

Firmen	R_i
A	140,0
B	70,5
C	55,5
D	114,0

Firmen	B	D	A
	70,5	114,0	140,0
C 55,5	15	58,5	84,5
B 70,5		43,5	69,5
D 114,0			26,0

Auf dem 5 % Niveau beträgt die kritische Differenz für k= 4 und n= 38 28,88. Zwischen den Allergenextrakten der Firmen B und C und der Firmen A und D besteht kein signifikanter Unterschied. Jedoch unterscheiden sich die Allergenextrakte der anderen Firmen signifikant.

Roggen

38 Probanden n= 38
4 Firmen k= 4

Firmen	R_i
A	140,0
B	70,5
C	55,5
D	114,0

Firmen	B 70,5	D 114,0	A 140,0
C 55,5	15	58,5	84,5
B 70,5		43,5	69,5
D 114,0			26,0

Auf dem 5 % Niveau beträgt die kritische Differenz für k= 4 und n= 38 28,88. Zwischen den Allergenextrakten der Firmen B und C und der Firmen A und D besteht kein signifikanter Unterschied. Jedoch unterscheiden sich die Allergenextrakte der anderen Firmen signifikant.

Artemisia

17 Probanden n= 17
3 Firmen k= 3

Firmen	R_i
A	47
B	27
C	28

Firmen		C 28	A 47
B	27	1	20
C	28		19

Auf dem 5 % Niveau beträgt die kritische Differenz für k= 3 und n= 17 13,7. Die Allergenextrakte der Firma A haben bei den Probanden im Vergleich zu den Allergenextrakten der Firmen B und C unterschiedlich große Quaddeln hervorgerufen. Die Differenz zwischen den Firmen B und C ist auf dem 5 % Niveau nicht bedeutsam.

6.4.0 Durchführung des Zweistichprobentests von Wilcoxon

	Eingegebene Wertepaare:		Differenzen:
1.	0.0000	3.0000	-3.0000
2.	0.0000	3.0000	-3.0000
3.	4.5000	6.5000	-2.0000
4.	0.0000	2.5000	-2.5000
5.	0.0000	2.0000	-2.0000
6.	4.0000	0.0000	4.0000
7.	1.0000	0.0000	1.0000
8.	4.5000	4.5000	0.0000
9.	0.0000	2.5000	-2.5000
10.	2.0000	2.5000	-0.5000
11.	4.5000	4.0000	0.5000
12.	0.0000	2.0000	-2.0000
13.	0.0000	3.5000	-3.5000
14.	0.0000	4.5000	-4.5000
15.	4.5000	3.5000	1.0000
16.	2.0000	4.0000	-2.0000
17.	0.0000	2.5000	-2.5000

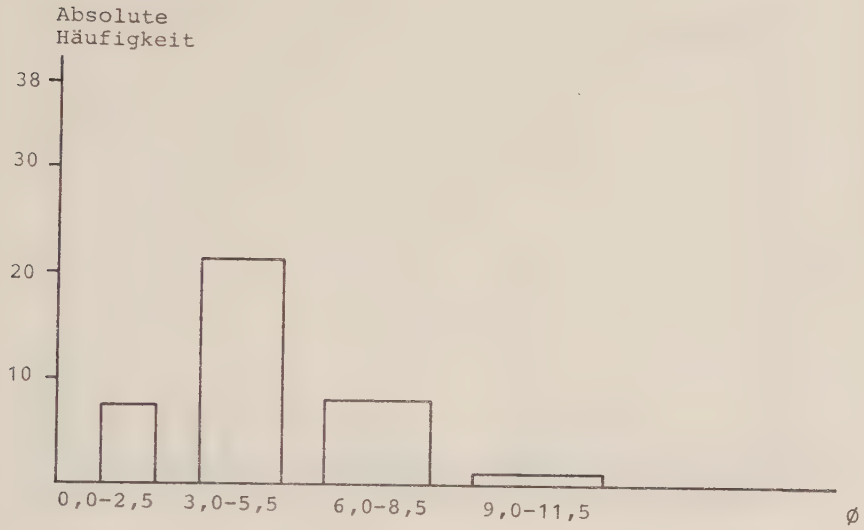
T+ = 23,5 T- = 112,5

Berücksichtigt: 16 Wertepaare

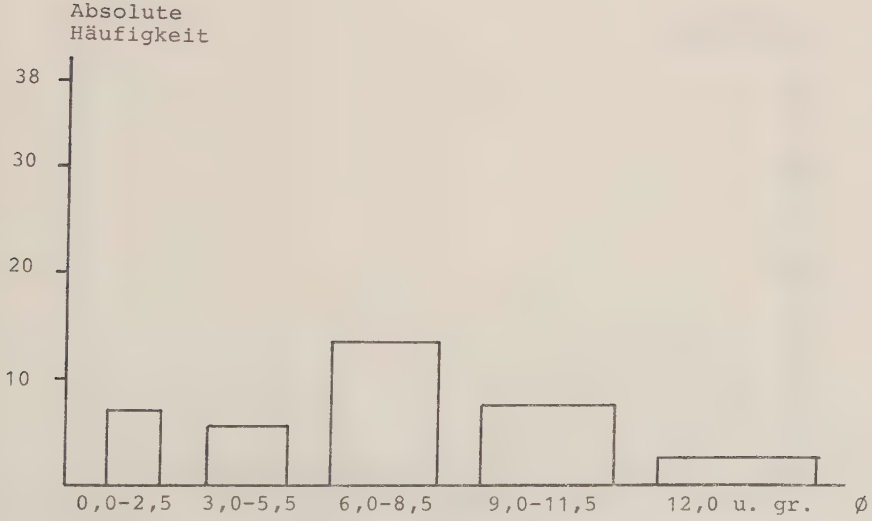
Für eine Irrtumswahrscheinlichkeit α= 5 % und einen Stichprobenumfang n= 16 lautet die errechnete Vergleichssumme 30. Da die beobachtete Rangsumme kleiner als 30 ist, wird die Nullhypothese abgelehnt.

6.5.0 Vergleichende graphische Darstellung der Ergebnisse des Prick-Tests

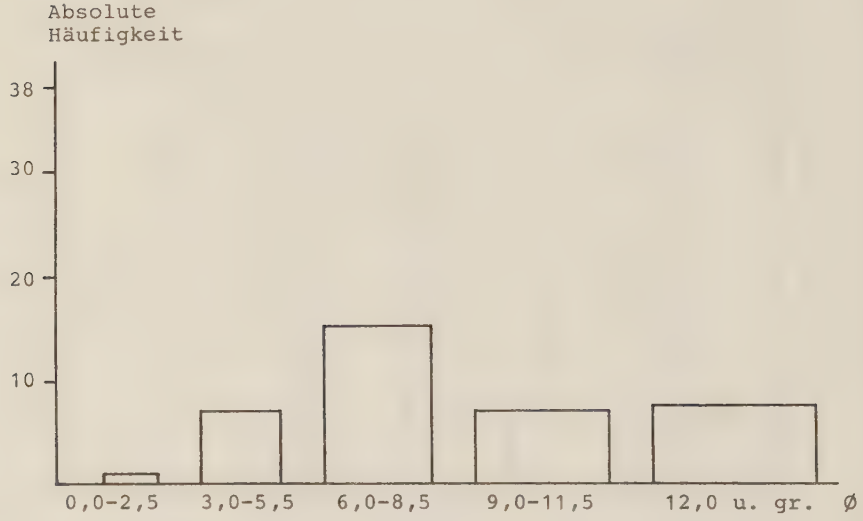
Roggen - Firma A:



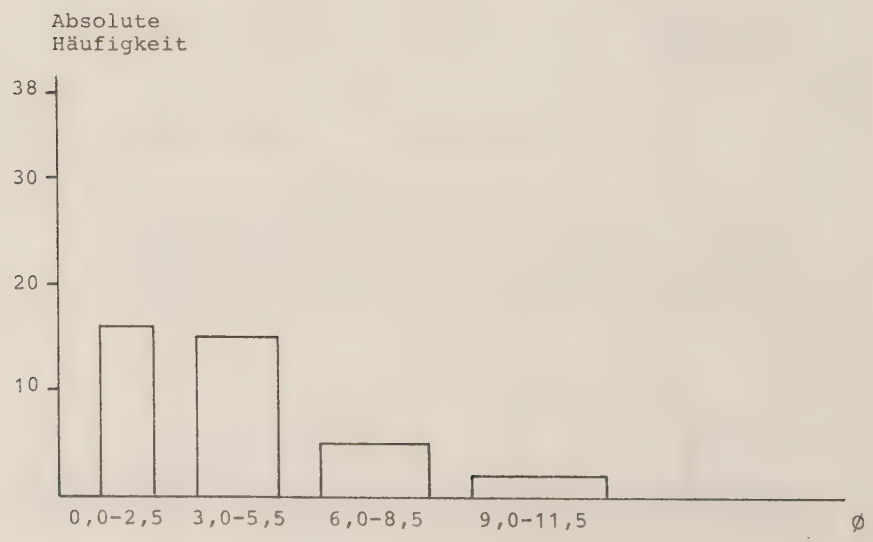
Roggen - Firma B:



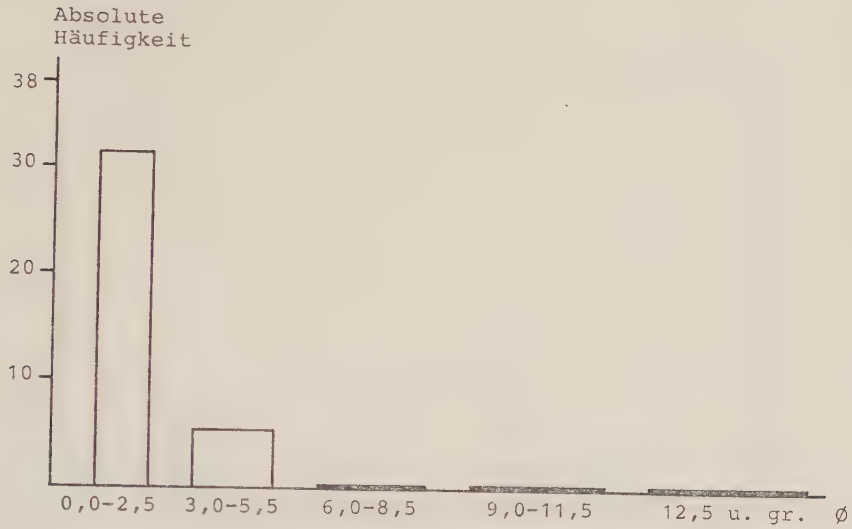
Roggen - Firma C:



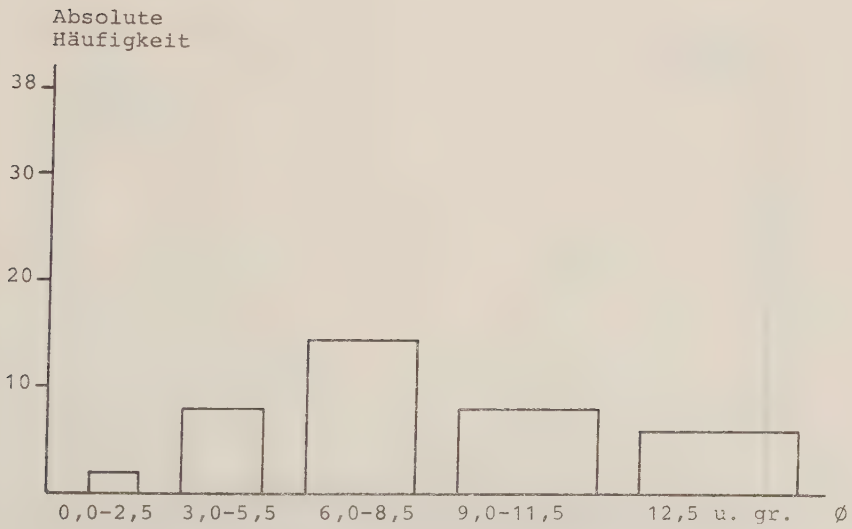
Roggen - Firma D:



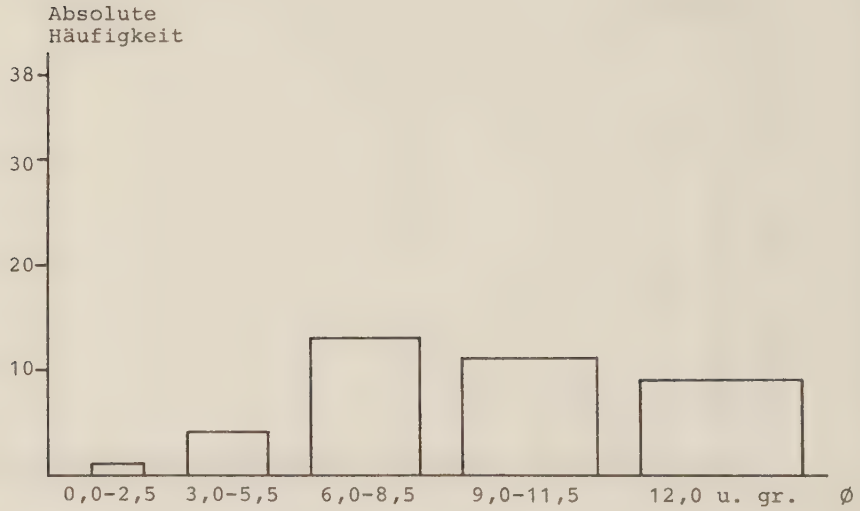
Gräser - Firma A:



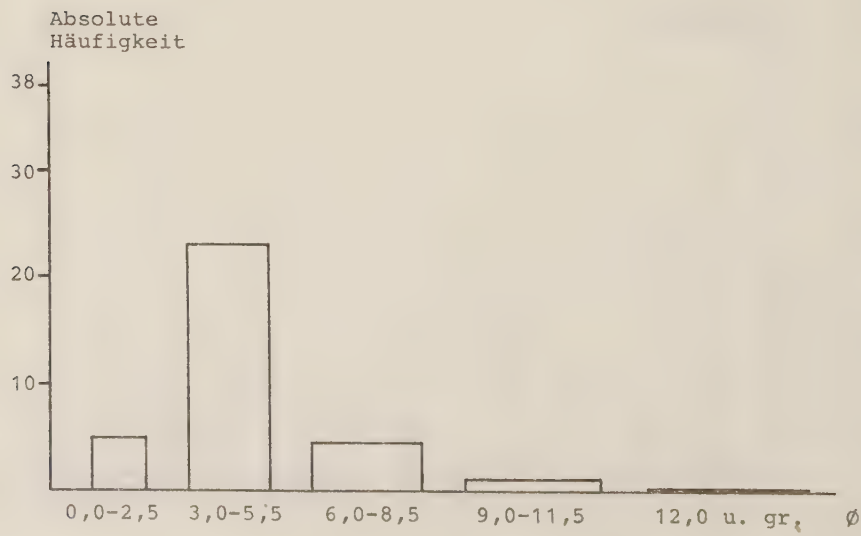
Gräser - Firma B:



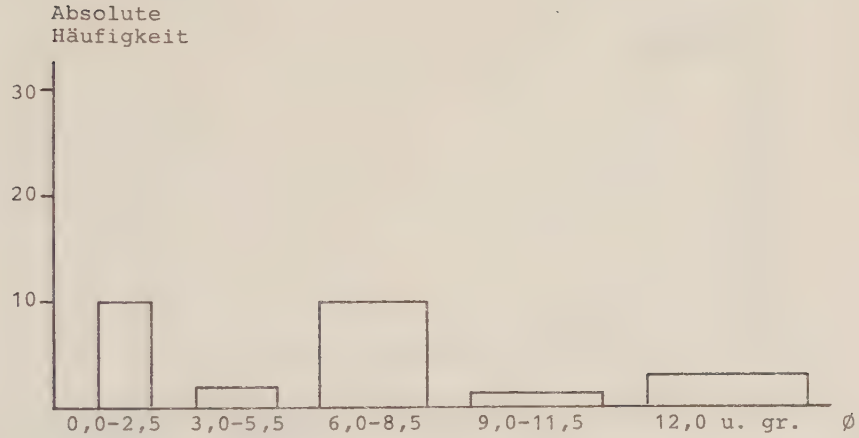
Gräser - Firma C:



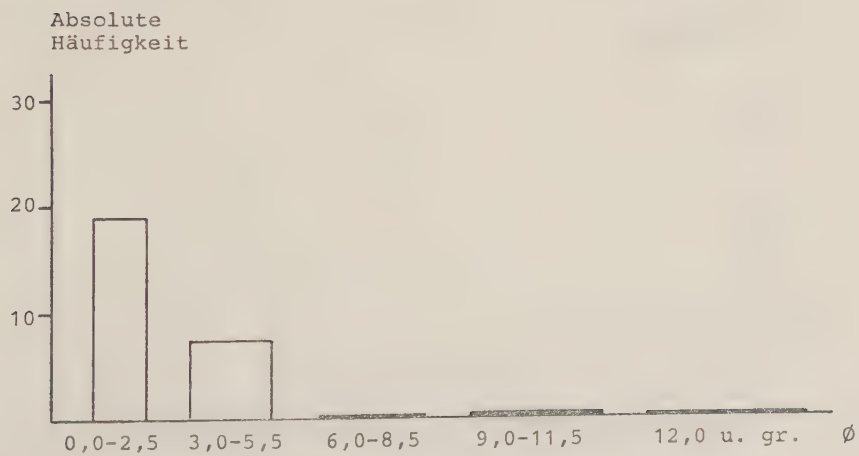
Gräser - Firma D:



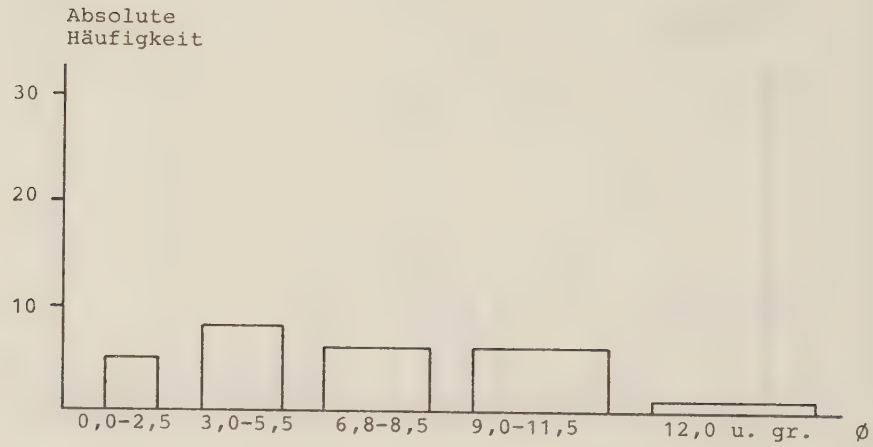
Birke - Firma B:



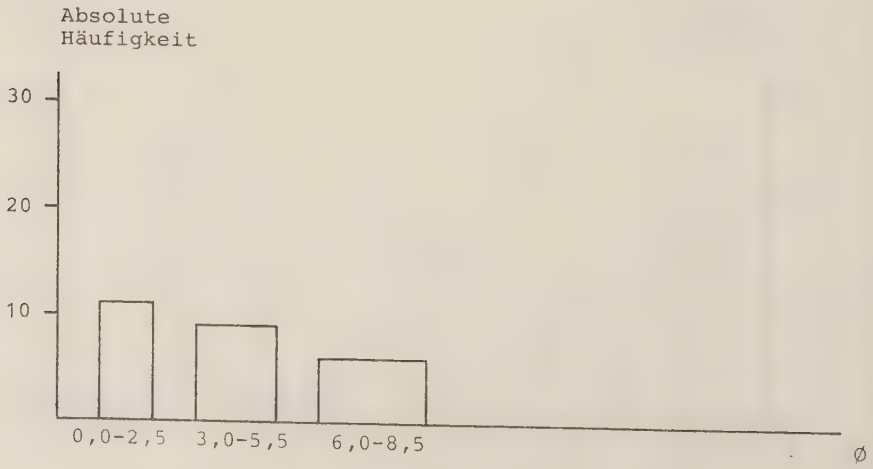
Birke - Firma A:



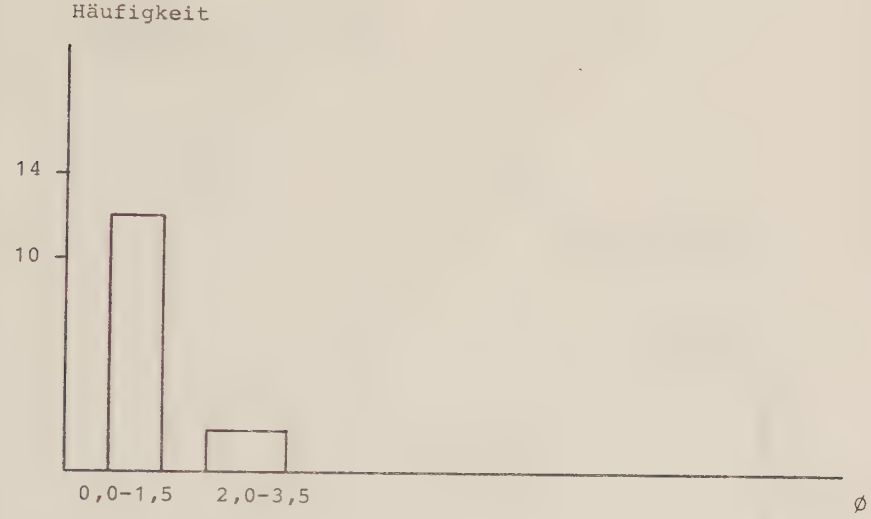
Birke - Firma C:



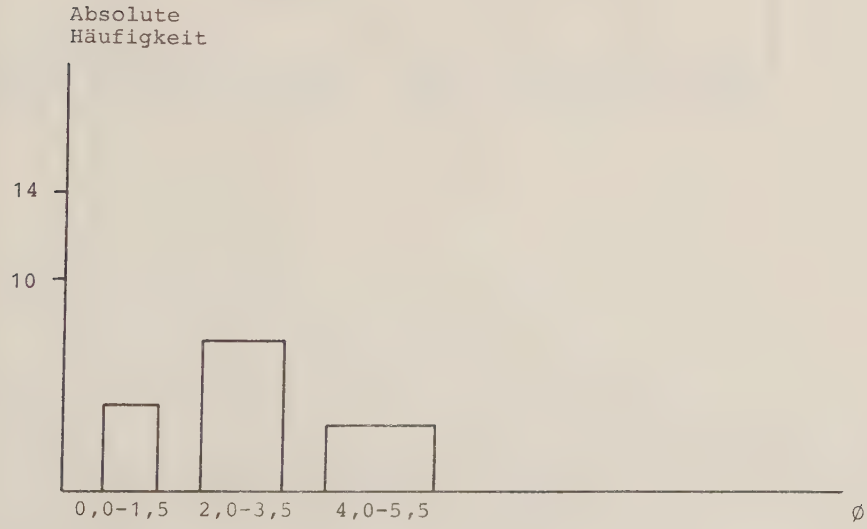
Birke - Firma D:



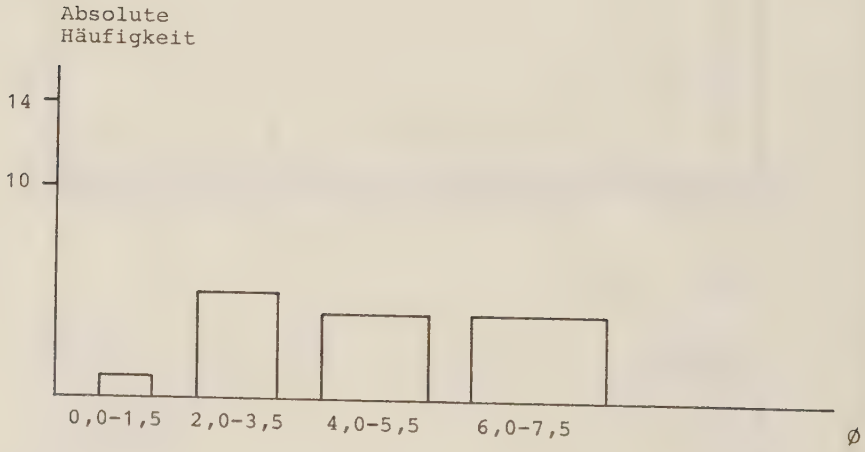
Weide - Firma A:



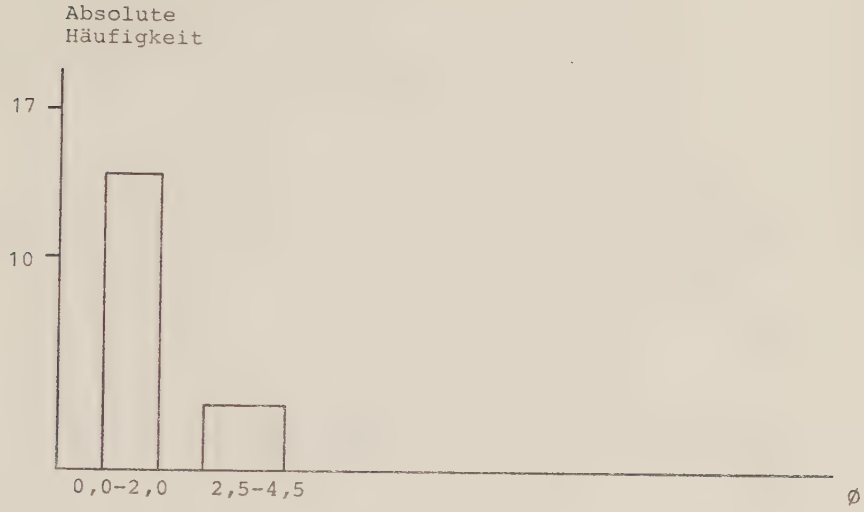
Weide - Firma B:



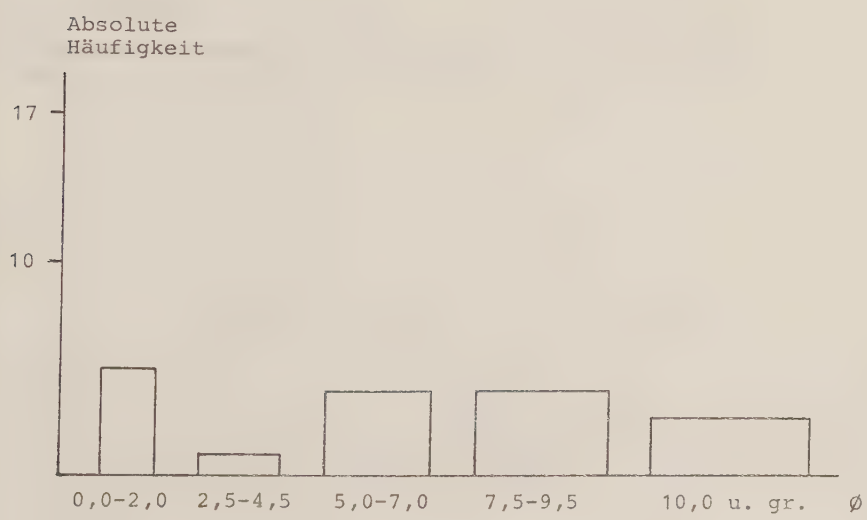
Weide - Firma C:



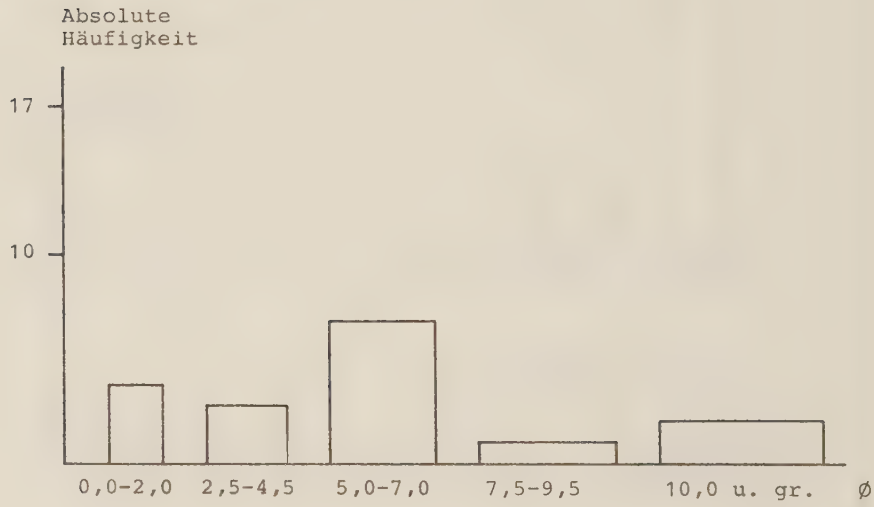
Artemisia - Firma A:



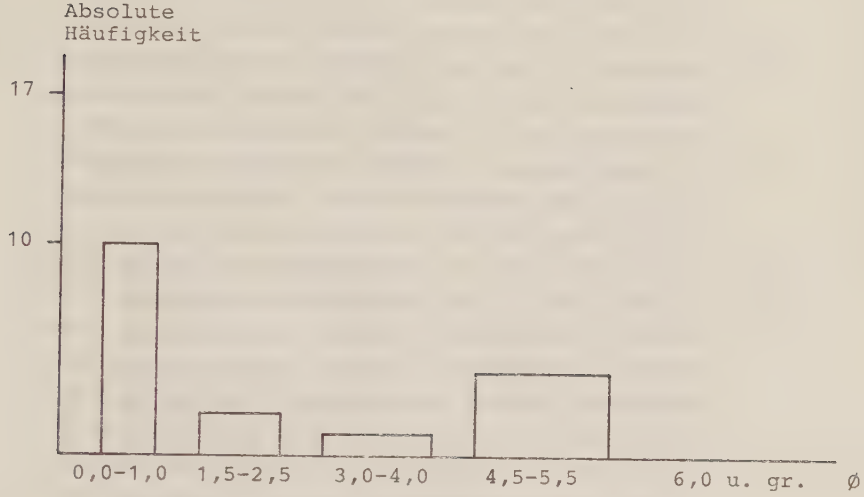
Artemisia - Firma B:



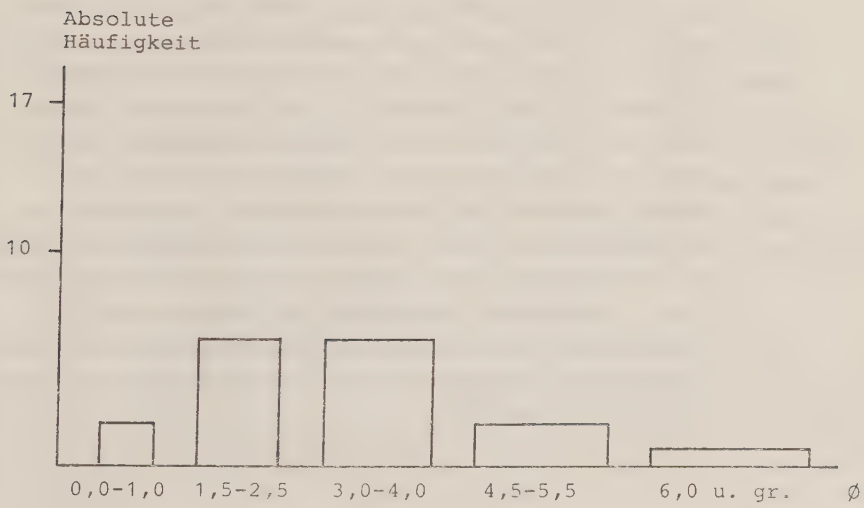
Artemisia - Firma C:



Linde - Firma B:



Linde - Firma C:



7.0.0 DISKUSSION

Als 'Prototyp einer allergischen Reaktionskrankheit', als das klassische allergische Krankheitsbild, wird die Pollenallergie (auch Heufieber, Heuschnupfen, Pollinosis usw.) bezeichnet (18). Sie ist die am häufigsten beschriebene Allergose. Über die Ätiopathogenese der Erkrankung besteht Sicherheit. Nach einem sensibilisierenden Kontakt mit Pollenallergenen verschiedener Pflanzen produzieren B-Zellen des Immunsystems Antikörper der Immunglobulinklasse E (IgE). Diese sind spezifisch gegen das auslösende Allergen gerichtet. Vermehrt Immunglobuline der Klasse E (IgE) finden sich bei Patienten, die an einer Typ I-Allergie leiden (11). Mit diesem Fc-Fragment haften sich diese Moleküle an die Außenmembranen von Mastzellen und basophilen Leukozyten, vorwiegend der Haut und der Schleimhäute (homozytotrope Antikörper). Die Sensibilisierung ist nach der Haftung eingetreten. Findet nun ein erneuter Kontakt mit den sensibilisierenden Pollenallergenen statt, so läuft eine Antigen-Antikörper-Reaktion ab, wobei endogene Mediatoren, insbesondere Histamin, freigesetzt wird. Es kommt zu den bekannten eindeutig jahreszeitlich gebundenen Krankheitsbildern (45): Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma, Urtikaria. Nach Hansen bestimmt der Invasionsweg des Allergens das Manifestationsorgan; bei Pollenallergenen überwiegend zu allergischen Reaktionen an den Schleimhäuten von Nase, Nebenhöhlen, Bronchien und Bronchiolen. Die Schätzungen über die Zahl der betroffenen Allergiker divergieren zwischen 600.000 - 800.000 (27) bis hin zu 3 Millionen (43).

Um eine gezielte Allergenkarenz bei Pollinose zu erreichen, ist es nötig, die Verbreitung allergenkomponenter Pflanzen zu kennen (34). Voraussetzung für eine kausale Behandlung dieser doch weit verbreiteten Krankheit ist jedoch die exakte Abklärung der auslösenden Allergene. Neben Anamnese, Provokationstest und evtl. vitro-Test spielt der Hauttest eine besondere Rolle. Vor allem hat sich der Prick-Test durchgesetzt, da er leicht und ohne zu große Belästigung der Patienten durchführbar ist. So wurden bei Patienten mit einer hinweisenden Anamnese Allergie-Testungen durchgeführt. Die Diagnose einer Typ-I-Allergie wurde in 50,8 % aufgrund der Anamnese und eines positiven Prick-Tests gestellt, in 25,1 % durch zusätzliche Bestimmung von Gesamt-IgE, in 3,4 % nach Anamnese, Prick und RAST und in 20,7 % mittels Anamnese, Prick, Gesamt-IgE und RAST (32).

In der vorliegenden Untersuchung wurde gezeigt, daß die Reaktionen auf Prick-Testungen mit gleichartigen Test-Extrakten unterschiedlicher Anbieter am selben Patienten stark unterschiedlich ausfallen. Dies bedeutet, daß die durchschnittlich erreichten Quaddeldurchmesser der verschiedenen Firmen stark voneinander abweichen. Auch die mit Hilfe der Biuret-Reaktionen semi-quantitativ ermittelten Gesamteiweißkonzentrationen der untersuchten Allergenextrakte zeigen keine Beziehung zu der Stärke der Hautreaktionen. Die unterschiedlich stark ausfallende Testreaktion zeigt z.B. die Nr. 14 bei den Gräserallergenen. Hier ist es möglich, daß am selben Patienten die Gräserallergenextrakte der Firma A keine Quaddel hervorrufen, die der Firma C jedoch eine Quaddel von 24 mm.

Da bei den allergieauslösenden Noxen bei der Pollinose die Gräserpollen an erster Stelle stehen, zeigt dies die Bedeutung der unterschiedlichen Reaktion. So riefen bei der Weide die Allergenextrakte der Firma A bei den Probanden im Vergleich zu den Allergenextrakten der Firmen B und C unterschiedlich große Quaddeln hervor. Die Differenz zwischen den Firmen B und C ist nicht bedeutsam. Die Birkenallergenextrakte der Firma B unterscheiden sich signifikant in ihrer Wirkung von den Allergenextrakten der Firma C. Ebenso die Extrakte der Firma D von denen der Firma B. Alle anderen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Bei den Gräser- und Roggenallergenextrakten besteht nur zwischen den Firmen B und C und den Firmen A und B kein signifikanter Unterschied. Die Beifußextrakte der Firma A verursachten unterschiedlich große Quaddeln im Vergleich zu den Firmen B und C. Die Differenz zwischen den Firmen B und C ist nicht bedeutsam. Die Lindenallergenextrakte der Firmen B und C erreichten nicht die gleiche Quaddelgröße.
Mit Hilfe des Friedman-Tests konnte die Nullhypothese (alle Allergenextrakte erreichen die gleiche Quaddelgröße) verworfen werden. Die alternative Hypothese (es bestehen signifikante Unterschiede der Quaddelgrößen zwischen den einzelnen Firmen) wurde bestätigt. Hieraus ergibt sich die Konsequenz, daß die unterschiedliche Wirkung der Testallergene zu einer falschen Diagnose führen kann. Entweder wird die Stärke der allergischen Erkrankung falsch eingeschätzt oder die Untersuchung ergibt sogar ein falsch negatives Testergebnis. Die unterlassene oder falsche Therapie kann für den Patienten unangenehme Folgen mit sich bringen. Der Erfolg oder Mißerfolg dieser Therapie kann so nicht mehr gesichert werden, insbesondere wenn für die Diag-

nose und für die Therapie Extrakte unterschiedlicher Hersteller verwendet werden. Die Kennzeichnung der biologischen Aktivität von Allergenextrakten ist für den praktizierenden Allergologen verwirrend und, wie die Untersuchung gezeigt hat, nicht vergleichbar. Vorschläge für eine Verbesserung der Situation werden diskutiert (2). So müssen, um einen Vergleich von Allergenextrakten verschiedener Hersteller zu ermöglichen, wesentliche Forderungen erfüllt werden. Eine Verbesserung der Qualität der Extrakte ist unumgänglich (47). Die Verwendung von hochwertigen Rohstoffen, Entfernung von Irritation aus den Extrakten sowie adäquate Herstellungsverfahren (um eine Zerstörung der Allergen-Aktivität zu vermeiden) müssen gesichert werden. Eine Prüfung der Identität muß erfolgen. Es müssen allgemeingültige Einheiten für die biologische Aktivität geschaffen werden. Uniformität verschiedener Chargen des gleichen Allergens von einem Hersteller muß gesichert werden. Die Stabilität der Extrakte bei vorschriftsmäßiger Lagerung muß angegeben werden.

Die Möglichkeiten der routinemäßigen, spezifischen Kontrolle von Allergenextrakten bzw. deren Standardisierung sollte im Interesse der Kranken genutzt werden, auch wenn sich für die Extrakthersteller dabei Probleme ergeben. Die Kombination von in-vivo und in-vitro-Tests, wie sie skandinavische Allergologen bei der Standardisierung von Allergenextrakten anwenden, scheinen die Nachteile beider Methoden zu vermeiden (1). Die in-vitro-Tests lassen sich z.T leichter durchführen, jedoch ist der fehlende klinische Bezug ausschlaggebend.

Die Hauttestung zur Bestimmung der biologischen Aktivität von Allergenextrakten benötigen zu viele Patienten, um in einer angemessenen Zeit durchgeführt werden zu können.

Um Allergenextrakte in einer angemessenen Weise standardisieren zu können, muß das Prüfungssystem folgende Voraussetzungen erfüllen (1):

- immunologische Spezifität
- ausreichende Empfindlichkeit
- Präzision und Reproduzierbarkeit
- Standards- und Referenzmaterial allgemein zugänglich
- für Extrakthersteller anwendbar und zugänglich
- für Kontrollbehörden anwendbar und zugänglich

8.0.0 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden handelsübliche Pollen-Prick-Testlösungen, die zur Diagnose der Pollinosis verwendet werden, untersucht. Testlösungen folgender Anbieter wurden auf ihre Antigenpotenz miteinander verglichen: Basotherm, Bencard, Hollister Stier und Pharmarcia. Von zwei Firmen wurden Gräser, Birke, Linde, Weide, Beifuß und Roggen, von einer Gräser, Birke, Weide, Beifuß und Roggen und von einer weiteren Gräser, Birke und Roggen getestet.
Die Untersuchung wurde mittels des Prick-Tests an 38 Probanden, die anhand der Akten der Allergiesprechstunde des Klinikums Steglitz ausgewählt wurden, durchgeführt. Unterstützt wurde die Untersuchung durch die semi-quantitative Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes der Extrakte mit der Biuretreaktion. Mittels des Friedman-Tests, des multiplen Vergleichs nach Wilcoxon und Wilcox und des Zweistichproben-Tests von Wilcoxon wurden die Ergebnisse der Arbeit abgesichert. Eine vergleichende graphische Darstellung des Ergebnisses des Prick-Tests ergänzt die statistischen Verfahren.
Der Prick-Test, unterstützt durch die Biuretreaktion, zeigte, daß die gleichartigen Pollenallergenextrakte unterschiedlicher Anbieter in ihrer biologischen Aktivität nicht gleichwertig sind. Die sich daraus ergebenden Probleme für die praktizierenden Allergologen werden in der Diskussion kritisch erläutert. Insbesondere zeigt sich die Notwendigkeit der Standardisierung bzw. routinemäßigen spezifischen Kontrolle von Allergenextrakten.

9.0.0 LITERATURVERZEICHNIS

1) AAS, K.; BACKMAN, A.; BELIN, L.; WEEKE, B.:
Standardization of Allergen extracts with a appropriate methods
Allergy Vol. 33 Nr. 3 Jane (1978)

2) AAS, K.:
Allergenextrakte - Allgemeine Betrachtungen
in: Allergen-Extrakte
Hrsg. Aas, K.; Brede, H.D.,
S. Fischer-Verlag (1979)

3) ALBRECHT, T.:
Zur Familienpathologie von Asthma bronchiale und Rhinitis pollinosa
Arch. Klaus-Stift Vererb.-Forsch.
Bd. XXXIV, Heft 1/4 (1959)

4) BATSCHELT, E.; KLÜNKER, W.; SCHNYDER, U.W.; STORCK, H.:
Die Häufigkeit atopischer Erkrankungen in Zürich
Schweiz. med. Wschr. 40, 1109 (1960)

5) BENACERROF, B.; UNANUE, E.R.:
Immunologie, ein Kurzlehrbuch
übersetzt von H. Hahn u. St.H.E. Kaufmann
Walter de Gruyter, Berlin-New York (1982)

6) BERGER, W.; neubearbeitet von HANSEN, K.:
Funktionelle Pathologie der allergischen Reaktion in: Allergie, ein Lehrbuch in Vorlesungen von Baagöe, K.H.; Berger, W.; Hanhart, E.; Hansen, K.
Georg Thieme-Verlag,Leipzig (1943)

7) BERGMANN, K.-CH.:
Bericht zum 2. Hauptthema "Standardisierung von Allergenen" des Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology
Allergie u. Immunologie 26 (1980) 59

8) BERMAN, B.A.:
Seasonal allergie vulvovaginitis caused by pollen
Ann. Allergy 22 (1964) 593

9) BLACKLEY, C.H.:
Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay-fever or hay-asthma)
Dawson's of Pall Mall, London (1959) (Nachdruck)

10) COCA, A.F.; COOKE, R.A.:
On the classification of the phenomenen of hypersensitiveness
J. Immunol. 8 (1923) 163

11) COOMBS, R.R.A.; GELL, P.G.H.:
Classification of Allergie Reactions Responible for Clinical Hypersensibivity and Disease in Clinical Aspecs of Immunology von P.G.H. Gell, R.R. Coombs and P.J. Lachmann, Third Edition Blackwell
Scientific Publications Oxford (1975) 761-781

12) DIENER, CHR.; SKIBBE, Karin; JÄGER, L.:
Allergieidentifizierung bei 5 Gräsern mit Hilfe der gekreuzten Radioimmunelektrophorese (CRIE)
Allergie u. Immunol. 30 (1984) 1

13) DENNIG, H.:
Das Heufieber Lehrbuch der inneren Medizin
Hrsg. Dennig, H., Stuttgart (1969)

14) DIRKSEN, A.; OSTERBALLE, O.:
Common pomponents in pollen extracts
Allergy; 35/7 (1980) 611

15) ELKELES, G.:
Zur Frage der Entstehung der allergischen Manifestationen
Med. Klin. 71 (1976) 835-836 (Nr. 19)

16) ERDMANN, G.:
Pädiatrische Probleme der Allergie
Diagnostik 7, (1974) 135

17) ERDMANN, G.:
Besonderheiten der allergologischen Diagnostik im Kindesalter in:
Werner, M.; Ruppert, V.: Praktische Allergiediagnostik
2. Aufl. Thieme, Stuttgart (1974)

18) ERDMANN, G.:
Klinik der Pollenallergie
Allergologie, Jahrgang 1, Nr. 1 (1978) 11

19) FRANKLAND, A.W.:
High and low dosage pollen extrakt in Summer hay-fever and asthma
Acta Allerg. (Kbh) IX, (1955) 183

20) FRANKLAND, A.W.:
The purity of allergenic extracts
Develop. biol. Standard. Vol. 29 (1975) 101

21) FUCHS, A.M.; STRAUSS, M.B.:
The clinical evalation and the preparation and standardization of suspensions of a new water in soluble whole ragweed pollen complex
J. Allergy 30, (1959) 66

22) FUCKERIEDER, K.:
Der Graspollengehalt der Luft in Mitteleuropa
Berichte des Umweltbundesamtes Berlin Nr. 9 (1976)

23) GÖTZ, H.:
Immunologische Plasmaprotein-Diagnostik
Walter de Gruyter, Berlin (1973) 90

24) GREEN, G.R.; ZWEIMANN, B.; BEERMANN, A.; HILDRETH, E.A.
Delayed skin reactions to inhalant antigens
J. Allergy 40 (1967) 224

25) GREGORY, P.H.:
The Microbiology of the Atmosphere
2. Aufl. Aylesburg, Bucks. (1973)

26) GROND, K.; LUDVAN, M.
Zum Antigenspektrum bei der Pollinosis
akt. dermatol 3 (1977) 185

27) GRONEMEYER, W.:
Pollenallergie in: Lehrbuch der klin. Allergie
Hrsg. K. Hansen u. M. Werner, Georg Thieme-Verl., Stuttgart (1967)

28) GROSSE-BRAUCKMANN, G.:
Absolute jährliche Pollenniederschlagsmengen an verschiedenen Beobachtungsorten in der BRD
Flora 167 (1978) 209

29) GROSSE-BRAUCKMANN, G.; STIX, E.:
Beziehungen zwischen Pollenkonzentration in der Luft und Pollenablagerung
Flora 168 (1979) 53

30) HILLAS, J.L.; WILSON, J.D.
Variation in potency of extrakts used for allergy skin tests
NZ Med. J. 93 (687) 2-4/1981 (Jul. 8/ED= 1981.12)

31) HIRST, J.M.:
An automatic volumetric spore trap.
Ann. appl. Biol. 39, (1952) 257

32) HÖTTER, G.J.
Korrelationen zwischen Prick-Test, Gesamt-IgE und RAST bei Typ-Allergien
Allergologie, Jahrgang 6, Nr. 1 (1983)

33) HORAK, F.; JÄGER, S.:
Ursache des Heufiebers
Med. Klin. 75 (1980) 532

34) HORAK, F.; JÄGER, S.:
Grundlagen zur Allergenkarenz bei der Pollinose
Allergologie, Jahrgang 6, Nr. 4 (1983) 113

35) HUMPHREY, John H.; WHITE, Robert:
Kurzes Lehrbuch der Immunologie
Deutsche Übersetzung vom Max-Planck-Institut für Immunbiologie Freiburg, Hrsg. Macher, E.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1971)

36) ISHIZAKA, K.:
Cellular Mechanismus of IgE Antibody Response
Ant. Achs. Allergy appl. Immun. 49 (1975) 255-270

37) ISHIZAKA, K.; ISHIZAKA, T.:
Mechanismus of reaginic hypersensitivity
A review. Clin. Allergy 1, (1971) 9

38) JOHANSSON, S.G.O.; MILLER, A.C.M.C.; MULLAN, N.; OVERELL, B.G.; TEES, E.C.; WHEELE, A.:
Glutaraldehy - pollen - Cyrosine: clinical and immunological studies
Clin. Allergy 4 (1974) 255-263

39) JOHNSON, P.; MARSH, D.G.:
Allergens from common rye grass pollen
Immunochemistry 3 (1966) 91

40) JORDE, W.; LINSKENS, H.F.:
Zur Resorption von Pollen und Sporen durch die intakte Darmschleimhaut
Acta allerg. 29, (1974) 165

41) KABAT, Elvin A.:
Einführung in die Immunchemie und Immunologie,
Heidelberger Taschenbücher, Bd. 79
übersetzt von K. Jann u. E. Rüde
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1971)

42) KÄMMERER, H.; MICHEL, H.:
Allergische Diathese und allergische Erkrankungen
3. Aufl.
Bergmann, München (1956)

43) KERSTEN, W.:
Pollinosis: Beschwerden-Befund-Behandlung
Diagnostik 14 (1981)

44) KERSTEN, W.; HOCK, G.T.:
Die Pollinosis aus biologischer klinischer Sicht
Med. Klin. 72 Nr. 15 (1977) 669

45) KERSTEN, W.; WALLENSTEIN, B.; MASSIAS, I.:
Pollenflugvorhersage aus allergologischer Sicht
Allergologie, Jahrgang 6, Nr. 6 (1983)

46) KERP, L.:
Allergie und allergische Reaktionen
in: Heilmeyer Innere Medizin
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1971)

47) KJELLMAN, N.I.M.:
Erfahrungen in der Diagnose und Therapie mit gereinigten Allergenextrakten im Kindesalter
Allergologie, Jahrgang Nr. 6 (1983) 199

48) LEIFERMANN, K.M.; GLEICH, G.J.:
The cross-reactivity of IgE antibodies with pollen grass
J. Allergy clin. Immunol. 58 (1976) 129

49) LEUSCHNER, R.M.; BOEHM, G.:
Über ein Pollenfanggerät für Einzelpersonen
Schweiz. med. Wschr. 107 (1977) 57

50) LEVIN, S.J.; SCHERER, R.A.:
Allergic tracheitis
Ann. Allergy 22 (1964) 26

51) LÖWENSTEIN, H.; NIELSEN, L.; WEEKE, B.:
Fractionation of allergen extracts
ursing Timothy (Phleum pratense)
pollen extract as a model
Acta allergol. 29 (1974) 418

52) MAZZI, R.:
Nachweis gemeinsamer ANtigene in Pollen
wind- und insektenbestäubten Pflanzen
durch die Gel-Diffussionsmethode
Dermatologica (Basel) 129 (1964) 479

53) MICHEL, H.:
Indikationen, Kontraindikationen und
diagnostischer Aussagewert von Hauttestungen
Dtsch. med. J. 22 (1971) 105

54) MICHEL, H.:
Voraussetzungen, Indikationen und Kontra-
indikationen für Allergenhauttestungen
in: Werner, M; Ruppert, V.: Praktische
Allergiediagnostik
2. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart (1974)

55) MONGAR, J.C.; SCHILD, H.O.:
Cellular mechanismus in anaphylaxis
Physiol. Rev. 42 (1972) 226

56) MOORE, M.W.:
Extra- respiratory tract symptom of pollinosis
Ann. Allergy 16 (1958) 152

57) MÜNZEL, M.:
Der anfallsweise Schnupfen
Münch. med. Wschr. 116 Nr. 9 (1974) 427

58) NIELSEN, L.; LÖWENSTEIN, H.; WEEKE, B.:
Quantitative immunoelectrophoresis used in analysis of the antigens in Timothy (Phleum pratense) pollen extract
Acta allergol. 29 (6) (1974) 385

59) ROWE, A. jr.; ROWE, A.H.:
Unusual extra-respiratory manifestations of pollen allergy
Ann. Allergy 19 (1961) 1004

60) SACHS, H.:
Angewandte Statistik
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
6. Aufl. (1984)

61) SACK, S.S.:
How far can wind-borne pollen be disseminated
J. Allergy 20 (1949) 463

62) SELL, S.:
Immunologie, Immunpathologie und Immunität
Verlag Chemie, Weinheim-New York (1977)

63) STANLEY, R.G.; LINSKENS, H.F.:
Pollen
Biolog, Biochemistry, Management
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1974)

64) STANWORTH, D.R.:
IgE and reaginic antibodies
Proc. Roy. Soc. Med. 62 (1969) 33

65) STIX, E.:
Jahreszeitliche Veränderungen des
Pollengehaltes der Luft
Flora 165 (1976) 389

66) STIX, E.:
Jahreszeitliche Veränderungen des
Pollengehaltes der Luft in der
Lüneburger Heide 1970-73
Allergologie, Jahrgang 3, Nr. 3 (1980) 146

67) STIX, E.; FERRETTI, M.L.:
Grundwerte des Pollen- und Sporengehaltes
der Luft in der BRD
Komm. Erforschung der Luftverunreinigung
Hrsg. Dt. Forschungsgemeinschaft (1974)

68) STRAKA, H.:
Pollen- und Sporenkunde
Eine Einführung in die Palynologie
Fischer-Verlag Stuttgart (1975)

69) TANGEN, O.; NILSSON, B.E.:
Grass allergens: A preliminary characterization
by means of Rast-based allergen assay methods
Develog. biol. Standard. Vol. 29 (1975) 175

70) TOPPING, M.D.; BROSTOFF, J.; BRIGHTON, W.D.;
DANSKS, J.; MINZIES, M.:
Allergenic activity of fractions of cockfoot
(Dactylis glomerata) pollen
Clin. Allergy. 8. (1) (1978) 33

71) VAN ASPEREN, P.P.; MELLIS, C.; SOUTH, R.; SIMPSON, S.:
Allergen skin-prick testing in asthmatic children
Med. J. Aust.; 2/5 (1980) 266

72) VAUGHAN, W.:
The interpretation of borderline allergic reactions
J. Lab. clin. Med. 14 (1929) 433

73) VORLAENDER, K.-O.:
Immunologie
Thieme-Verlag Stuttgart (1983)
2. überarb. u. erweiterte Auflage

74) WEBER, E.:
Grundriß der biologischen Statistik
Fischer-Verlag Stuttgart, 7. Aufl. (1972)

75) WEEKE, B.; LÖWENSTEIN, H.; NIELSEN, L.:
Allergens in Timothy pollen identified by Crossed-Radio-Immuno-Electrophoresis (ERIE)
Acta allergol. 29 (1974) 402

76) WETTER, O.:
Immunglobuline, eine klinisch chemische Darstellung
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart (1969)

77) WOODHOUSE, R.P.:
Antigenic analysis by gel diffusion
2. grass pollen
Int. Arch. Allergy. 6, (1955) 65

78) WÜTHRICH, B.; GILLIET, F.; HITZIG, W.H.:
Pollinosis als Überempfindlichkeit vom Spättyp
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 534

79) WÜTHRICH, B.; ANNEN, H.:
Pollinosis: I. Ermittlungen zur Klinik u. zum Pollenspektrum an 1565 Pollenallergikern
Schweiz. med. Wschr. 109 (1979) 1212

80) WÜTHRICH, B.:
Pollinosis des Kindes als Prototyp einer atopischen Krankheit
Mschr. Kinderheilkunde 124 (1976) 702

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas und
für die bereitwillige Förderung in
allen praktischen und theoretischen
Fragen der Arbeit danke ich besonders
Herrn Professor Dr. H. Michel.

Für die freundliche Beratung und
Unterstützung bei der Erstellung
der statistischen Analysen bin ich
Herrn Professor Dr. Dr. G. Fuchs
zu großem Dank verpflichtet.

LEBENSLAUF

Geboren am 21. Oktober 1950 in Berlin.
Nach Beendigung der Schulzeit Ausbildung
und langjährige Tätigkeit als Erzieher in Berlin.
Nach Studium der Mathematik/Physik an der
Technischen Fachhochschule und der Sozialarbeit
an der Fachhochschule für Sozialarbeit und
Sozialpädagogik in Berlin von 1977 - 1983
Studium der Humanmedizin an der Freien
Universität Berlin.
Approbation als Arzt am 10. November 1983.
Seit dem 1. Januar 1984 in der Weiterbildung
zum Arzt für öffentliches Gesundheitswesen
beim Senator für Gesundheit, Soziales und
Familie.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen